



# Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

REC'D 19 AUG 2003	
WIPO	PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

N.

MI2002 A 001391

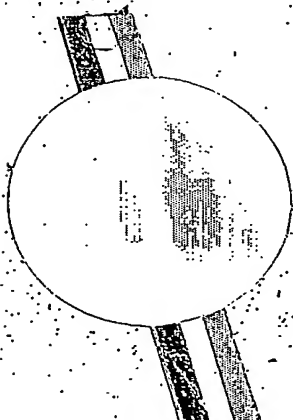


*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

11 FEB. 2003

Roma, il



IL DIRIGENTE

*Elena Marinelli*

Sig.ra E. MARINELLI

**BEST AVAILABLE COPY**

## AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione

NICOX S.A.

Residenza

6906 SOPHIA ANTIPOLIS CEDEX FR

codice

2) Denominazione

Residenza

codice

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'O.I.B.M.

cognome nome

cod. fiscale

denominazione studio di appartenenza

via

n.

città

cap

(prov)

## C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

NICOX RESEARCH INSTITUTE S.R.L.

via

ARIOSTO

n.

21

città

BRESCO

cap

20091

(prov)

MI

## D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci)

gruppo/sottogruppo

NITRODERIVATI DI INIBITORI DELLA CICLOOSSIGENASI-2

## ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO:

SI

NO

SE ISTANZA: DATA

N° PROTOCOLLO

## E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1)

Piero Del Soldato

3)

2)

Giancarlo Santus

4)

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato  
S/R

1)

2)

## SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

## G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) ☒ PROV n. pag. 46Doc. 2) ☐ PROV n. tav. ☐Doc. 3) ☐ RISDoc. 4) ☐ RISDoc. 5) ☐ RISDoc. 6) ☐ RISDoc. 7) ☐

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) ....

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) .....

lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale .....

designazione inventore .....

documenti di priorità con traduzione in italiano .....

autorizzazione o atto di cessione .....

nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale Euro

291,80 (duecentonovantuno//ottanta)

obbligatorio

COMPILATO IL 25/06/2002

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

CONTINUA SI/NO ☐

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO

SI

## SCIOGLIMENTO RISERVE

Data

N° Protocollo

confronta singole priorità

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI

MILANO

MILANO

codice 15

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

MI2002A 33433 001891

L'anno DUEMILADUE

il giorno

VENTICINQUE

del mese di

GIUGNO

Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda di n.

29 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

## I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE  
R. B. M. T. O

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA MI2002A 0013 REG. A

DATA DI DEPOSITO

DATA DI RILASCIO

06/01/2002  
01/01/0000

D. TITOLO

NITRODERIVATI DI INIBITORI DELLA CICLOOSSIGENASI-2

L. RIASSUNTO

NITRODERIVATI DI INIBITORI DELLA CICLOOSSIGENASI-2,  
COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE CHE LI CONTENGONO ED IL  
LORO IMPIEGO NEL TRATTAMENTO E/O PROFILASSI DI MALATTIE  
QUALI AD ESEMPIO ARTRITE, DOLORI, FEBBRE, DISTURBI  
GASTROINTESTINALI, NEOPLASIE.

M. DISEGNO



## DESCRIZIONE

annessa a domanda di brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

"NITRODERIVATI DI INIBITORI DELLA CICLOOSSIGENASI-2"

a nome NICOX S.A., di nazionalità francese, con sede in Gaia II, 2455 Route des Dolines B.P. 313, 06906 Sophia Antipolis Cedex, Francia.



MI 2002 A 001391

\*\*\*\*\*

La presente invenzione ha per oggetto nitroderivati di inibitori della cicloossigenasi-2 (in seguito denominati COX-2 inibitori), composizioni farmaceutiche che li contengono ed il loro impiego per il trattamento e/o la profilassi di infiammazioni, quali ad esempio artrite, osteoartrite, artrite reumatoide, dismenorrea, dolori e febbre, disturbi gastrointestinali e cardiovascolari, stati reumatici, neoplasie e morbo di Alzheimer, per mitigare o eliminare i noti effetti collaterali dei COX-2 inibitori e per trattare e/o prevenire i disturbi risultanti da livelli elevati di cicloossigenasi-2.

La cicloossigenasi è l'enzima che trasforma l'acido arachidonico in prostanoidi. Con lo sviluppo dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (NSAID) divenne ben presto evidente che per detti composti

esisteva una relazione diretta tra attività e tossicità. Se infatti essi inibiscono l'attività della cicloossigenasi, impedendo la formazione dei prostanoidei pro-algogeni/infiammatori, dall'altro provocano una diminuzione dei prostanoidei protettivi, per cui ne risultano danni al tratto gastrointestinale. Successive ricerche dimostrarono che esistono due diversi isoenzimi nella famiglia delle cicloossigenasi: la cosiddetta forma costitutiva (COX-1), responsabile della formazione dei prostanoidei protettivi, e la forma induttiva (COX-2), che produce i prostanoidei pro-algogeni/infiammatori (J. R. Vane, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1998, 38:97 - 120). Si è pertanto postulato che gli effetti antinfiammatori dei NSAID siano mediati dall'inibizione della COX-2, mentre i loro effetti collaterali siano dovuti all'inibizione della COX-1. E' però noto che l'enzima COX-1 regola la formazione di prostaglandine che svolgono un effetto protettivo sulla mucosa gastrica, a livello renale e gastrointestinale e sull'aggregazione delle piastrine. Quindi gli antinfiammatori che inibiscono specificatamente COX-2 senza inibire COX-1 dovrebbero essere privi degli effetti collaterali provocati dai NSAID convenzionali. E' stato anche riscontrato che

un paziente che assume un inibitore selettivo della COX-2 dovrebbe assumere anche un NSAID per avere cardioprotezione; in tal modo però non sarà esente da disturbi gastrointestinali. Nello stesso modo, passando da un antinfiammatorio non steroideo ad un COX-2 inibitore selettivo andrà perduta la cardioprotezione, guadagnando però in proprietà antiartritiche.

Sulla base di questi concetti, sono stati sviluppati inibitori selettivi della COX-2 che hanno il desiderato profilo terapeutico di un farmaco antinfiammatorio senza gli effetti collaterali comunemente associati con l'inibizione della COX-1. Tutti questi nuovi composti non sono però risultati esenti da effetti collaterali, come ad esempio dispepsia e gastropatia, nonché rischi gastrointestinali e cardiovascolari (Mohammed et al., N. Engl. J. Med., 340(25)2005, 1999).

Nonostante il continuo sviluppo di sempre nuovi inibitori della COX-2, rimane aperta la questione dei loro effetti collaterali. E' stato così riferito del loro potenziale rischio di eventi cardiovascolari, colite acuta, emorragie gastrointestinali, vasculite allergica, disturbi intestinali.

Nel WO 01/45703 sono descritti inibitori nitrosati e nitrosilati della cicloossigenasi-2 e composizioni che contengono almeno uno di questi nuovi inibitori ed eventualmente un composto che dona, trasferisce o rilascia ossido nitrico. In questa pubblicazione si afferma che gli effetti collaterali dei noti COX-2 inibitori possono essere diminuiti o eliminati se detti inibitori contengono almeno un gruppo nitrito, nitrato, tionitrito o tionitrato.

Era ora scopo della presente invenzione trovare nuovi derivati di inibitori della cicloossigenasi-2 che non avessero gli svantaggi precedentemente menzionati e che potessero essere trasformati in vivo in composti con elevata attività inibente la COX-2 e che rilasciassero molecole in grado di modulare la biodisponibilità dell'ossido di azoto in modo da ridurre o risolvere i problemi a livello cardiovascolare e/o gastrointestinale ed ottenere una sinergia di azione tra la molecola COX-2 e ossido nitrico.

Oggetto della presente invenzione sono quindi nitroderivati di inibitori della cicloossigenasi-2 e/o loro sali dotati di un migliorato profilo



farmacologico, che devono soddisfare il test 1 descritto in seguito, aventi la formula generale (I)



in cui

D = M-T ed è il residuo di un composto precursore COX-2 inibitore, in cui T = -SO<sub>2</sub>NH-, -SO<sub>2</sub>NR-, -(CO)-, -O-, -S-, -NH-, -NR<sup>A</sup>-, dove R è alchile con 1-10 atomi di carbonio, preferibilmente metile, R<sup>A</sup> è alchile con 1-10 atomi di carbonio,

con la clausola che il composto precursore, in cui la valenza libera di T è saturata con il gruppo Z, per cui D = M-TZ in cui Z = H oppure OH, deve soddisfare il test 2 descritto in seguito;

Y<sub>A</sub> = -(B)<sub>b0</sub>-(C)<sub>c0</sub>-in cui:

b<sub>0</sub> e c<sub>0</sub> sono numeri interi uguali a 1 oppure 0, con la clausola che b<sub>0</sub> e c<sub>0</sub> non possono essere contemporaneamente 0,

B = -T<sub>B</sub>-X<sub>2</sub>-T<sub>Br</sub>- in cui:

T<sub>B</sub> = -(CO)-, -X-, dove X = -O-, -S-, -NH-, -NR<sup>A</sup>-, e R<sup>A</sup> è come definito sopra,

T<sub>Br</sub> = (CO)<sub>tx</sub> oppure (X)<sub>txx</sub>, in cui X è come definito sopra, tx e txx hanno il valore di 0 oppure 1, con la clausola che tx = 1 quando txx = 0, tx = 0 quando txx = 1



$X_2$  è un radicale bivalente e tale per cui il corrispondente precursore  $B = -T_B-X_2-T_{BI}-$ , in cui le valenze libere di  $T_B$  e  $T_{BI}$  sono saturate ciascuna con  $OH$ ,  $NH_2$  oppure  $NHR^A$  quando  $T_{BI}$  e/o  $T_{BI} = CO$ , oppure con  $H$  quando  $T_{BI}$  e/o  $T_{BI} = X$ , dove  $X$  e  $R^A$  sono come definiti sopra, è scelto tra i seguenti composti:

acido ferulico, acido gallico, acido gentisico, acido citrico, acido caffeico, acido diidrocaffeico, acido p-cumarico, acido fumario, acido diidrossimaleico, acido 3,3'-tiodipropionico, acido edetico, acido lattico, acido glicolico, acido vanillico, acido maleico, L-carnosina, anserina, selenocisteina, selenometionina, penicillamina, N-acetilpenicillamina, cisteina, N-acetilcisteina, glutathione;

$C$  è il radicale bivalente  $-T_C-Y-$ , in cui:

$T_C$  è  $-(CO)-$ ,  $-CH_2OC(O)-$  o  $X$ , dove  $X$  è come definito sopra;

$Y$  è un radicale bivalente che ha i significati seguenti:

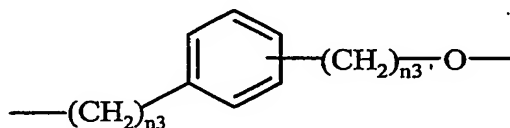
a)  $-R^1O-$  in cui  $R^1$  è:

- alchilene  $C_1-C_{20}$  lineare o ramificato, contenente eventualmente uno o più eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto, zolfo, oppure uno o più gruppi  $-O(CO)-$ ,  $-NH(CO)-$ ,  $-S(CO)-$ , opzionalmente sostituito con uno o più dei seguenti gruppi  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NH_2$ , -

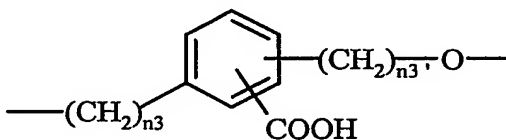
NHCOR<sup>2</sup>, in cui R<sup>2</sup> è un alchile C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineare o ramificato, preferibilmente è CH<sub>3</sub>;

- cicloalchilene contenente da 5 a 7 atomi di carbonio nell'anello cicloalchilenico, dove uno o più atomi di carbonio possono essere sostituiti da eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno o zolfo, e l'anello può essere sostituito con catene laterali R<sup>2</sup>, essendo R<sup>2</sup> come definito sopra;

b)



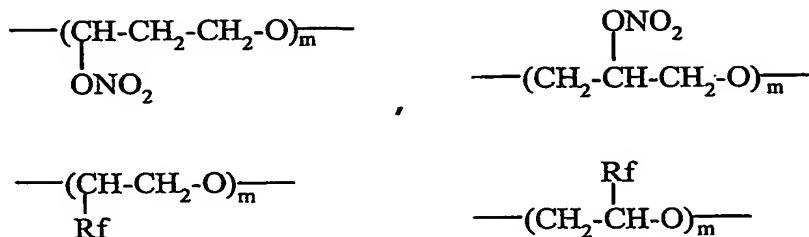
c)



in cui  $n_3$  è un numero intero compreso tra 0 e 20, e

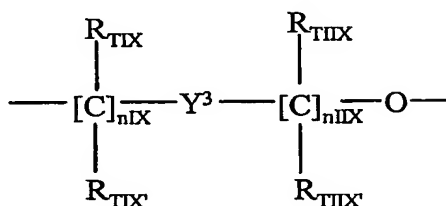
$n_{3'}$  è un numero intero compreso tra 1 e 20

d)



in cui  $m$  è un numero intero compreso tra 1 e 6  
preferibilmente tra 1 e 4,  $\text{Rf}$  è uguale a un atomo di  
idrogeno o a  $\text{CH}_3$

e)



(II)

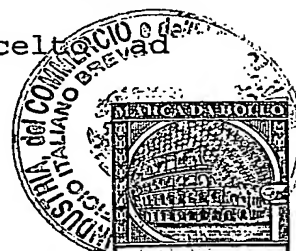
in cui:

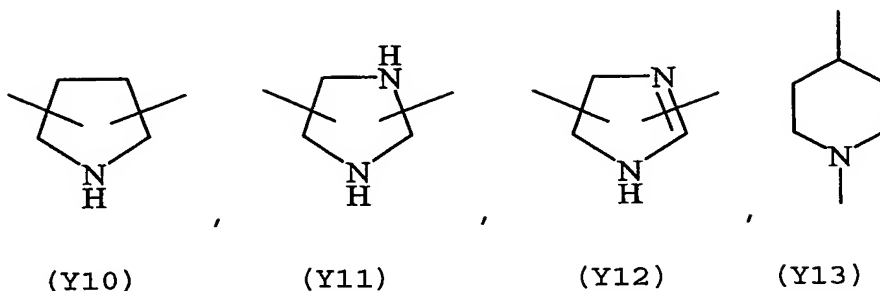
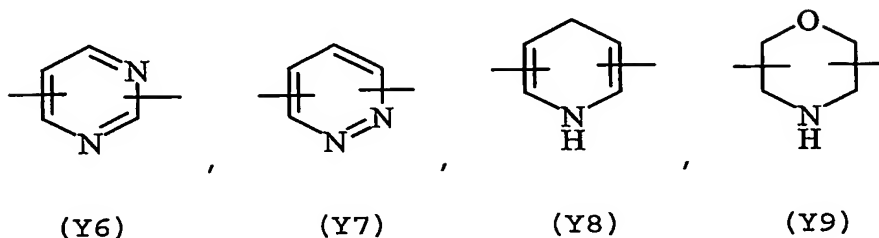
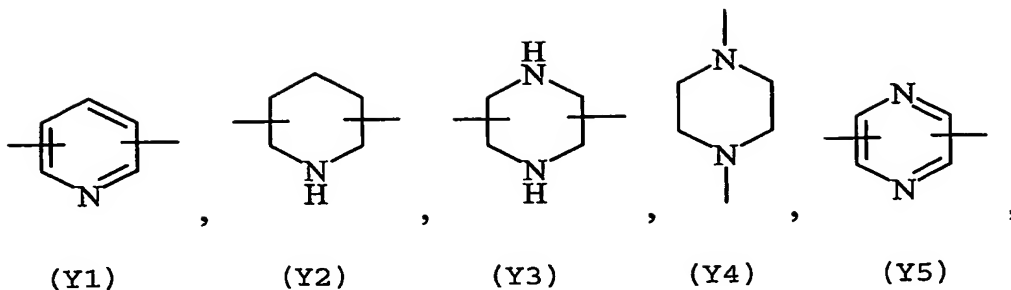
$n_{\text{IX}}$  è un numero intero compreso tra 0 e 10;

$n_{\text{IIX}}$  è un numero intero compreso tra 1 e 10;

$\text{R}_{\text{TIX}}$ ,  $\text{R}_{\text{TIX}'}$ ,  $\text{R}_{\text{TIX}}$ ,  $\text{R}_{\text{TIX}'}$ , sono uguali o diversi, e  
indicano H oppure alchile lineare o ramificato  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;  
preferibilmente  $\text{R}_{\text{TIX}}$ ,  $\text{R}_{\text{TIX}'}$ ,  $\text{R}_{\text{TIX}}$ ,  $\text{R}_{\text{TIX}'}$  sono H;

$\text{Y}^3$  è un anello eterociclico saturo, insaturo o  
aromatico a 5 o 6 atomi contenente uno più eteroatomi  
scelti tra azoto, ossigeno, zolfo, e scelto  
esempio tra





Preferibilmente quando  $T = -SO_2NR-$ ,  $b_0 = 0$  e  $c_0 = 1$  e  $T_c = -(CO)-$  oppure  $-CH_2O(CO)-$ , in modo particolarmente preferito  $T_c = -CH_2O(CO)-$ ;  
 quando  $b_0 = 0$  e  $c_0 = 1$ ,  $T_c = -(CO)-$  quando  $T = -SO_2NH-$ ,  $-SO_2NR-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-NR^A-$ , oppure  $T_c = X$ , in cui  $X$  è come sopra definito, quando  $T = -(CO)-$ ;  
 quando  $b_0 = 1$  e  $c_0 = 1$ ,  $T_b = -(CO)-$  quando  $T = -SO_2NH-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-NR^A-$ ,  $-SO_2NR-$  e  $T_c = -(CO)-$  quando  $t_{xx} = 1$ , oppure  $T_c = X$  quando  $t_x = 1$

Oggetto della presente invenzione sono anche composizioni farmaceutiche comprendenti almeno un nitroderivato di inibitori della cicloossigenasi-2 in

combinazione con un veicolo farmaceuticamente accettabile ed il loro impiego nel trattamento e/o profilassi di disturbi infiammatori e cardiovascolari, artrite, artrite reumatoide, dismenorrea, febbre, dolore, per trattare e/o prevenire i disturbi dovuti ad elevati livelli di cicloossigenasi-2 e per ridurre o eliminare i noti effetti collaterali degli inibitori della COX-2.

#### Test 1

Ad un omogenato di fegato isolato di ratto in cloruro di potassio ( 1,15 %) e in buffer fosfato (0,1 M, pH 7.4) vengono aggiunti i composti da testare (sciolti in DMSO 1%) alla concentrazione finale nell'omogenato di 0,5 mM, l'omogenato viene mantenuto a temperatura ambiente per 30 minuti, quindi viene centrifugato (2000 x g, 5 min) e nel surnatante vengono valutate l'attività COX-2 e COX-1 e la quantità di NO liberato secondo i metodi qui di seguito descritti.

#### 1-1) Valutazione in vitro delle attività COX-2 COX-2 e COX-1 (Human Whole Blood Assays)

Gli esperimenti vengono condotti secondo la procedura descritta da D. Riendeau et al. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 296:558-566, 2001.

Per la valutazione dell'attività di COX-2 si preleva sangue umano per via venosa, si aggiunge eparina (19 U/ml) ed aliquote da 500 µl vengono incubate con LPS (100µg/ml) e con 2 µl dei composti da testare a cinque differenti concentrazioni usando una serie di diluizioni (1:10, 1:100, 1:1000 e 1:10000) o con 2 µl del veicolo (DMSO), per 24 h a 37°C. L'attività di COX-2 nei campioni è stata determinata sul plasma dopo deproteinazione come concentrazione di PGE2 mediante un metodo radioimmunologico (Amersham, Oakville, Ontario, Canada).

Per la valutazione dell'attività di COX-1, un'aliquota da 500 µl di sangue umano viene miscelato con 2 µl dei composti da testare a cinque differenti concentrazioni usando una serie di diluizioni (1:10, 1:100, 1:1000 e 1:10000) o con 2 µl del veicolo (DMSO) e il sangue viene lasciato coagulare per 1 h a 37°C.

L'attività di COX-1 nei campioni è stata determinata sul plasma dopo deproteinazione come concentrazione di TXB2 mediante un metodo immunoenzimatico (Cayman Chemicals, Ann Arbor, MI).

1-2) Determinazione del rilascio di NO mediante chemiluminescenza



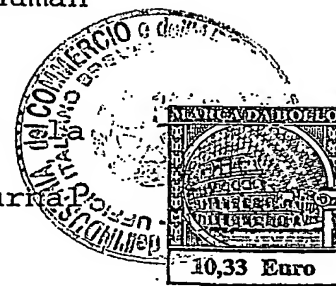
Un'aliquota del campione (100  $\mu$ l) viene iniettata nella camera di reazione dell'analizzatore contenente una soluzione riducente formata da acido acetico glaciale e ioduro di potassio. In queste condizioni i nitrati/nitriti presenti nel campione vengono convertiti in NO che viene determinato in seguito dopo la sua reazione con ozono. Questa reazione emette luce che viene rilevata dai fotomoltiplicatori e il segnale registrato, proporzionale alla quantità di luce emessa, consente di quantificare i nitrati/nitriti presenti nel campione. Per la determinazione quantitativa di NO liberato si fa riferimento ad una curva standard preparata con concentrazioni scalari di nitrito.

I composti soddisfano il test 1 quando il rapporto tra l'attività inibente COX-1 e l'attività inibente COX-2, espresse come IC<sub>50</sub>, risulta maggiore o uguale a 5 e rilasciano NO in quantità rilevabili dallo strumento cioè in concentrazione uguale o maggiore di 0,1  $\mu$ M.

## Test 2

Valutazione dell'attività COX-1 e COX-2 dei composti precursori secondo il metodo HWBA (Human Whole Blood Assays)

Gli esperimenti vengono condotti secondo la procedura descritta da D. Riendeau et al. The Journal of



of Pharmacology and Experimental Therapeutics  
296:558-566, 2001.

2.1 Per la valutazione dell'attività di COX-2 si preleva sangue umano per via venosa, si aggiunge eparina (19 U/ml) ed aliquote da 500 µl vengono incubate con LPS (100µg/ml) e con 2 µl dei composti precursori a cinque differenti concentrazioni usando una serie di diluizioni (1:10, 1:100, 1:1000 e 1:10000) o con 2 µl del veicolo (DMSO), per 24 h a 37°C. L'attività di COX-2 nei campioni è stata determinata sul plasma dopo deproteinazione come concentrazione di PGE2 mediante un metodo immunoenzimatico (Amersham, Oakville, Ontario, Canada).

2.2 Per la valutazione dell'attività di COX-1, un'aliquota da 500 µl di sangue umano viene miscelato con 2 µl dei composti precursori a cinque differenti concentrazioni usando una serie di diluizioni (1:10, 1:100, 1:1000 e 1:10000) o con 2 µl del veicolo (DMSO) e il sangue viene lasciato coagulare per 1 h a 37°C.


L'attività di COX-1 nei campioni è stata determinata sul plasma dopo deproteinazione come concentrazione di TXB2 mediante un metodo immunoenzimatico (Cayman Chemicals, Ann Arbor, MI).



Soddisfano il test 2 quei composti precursori che hanno un rapporto attività inibente COX-1/ attività inibente COX-2, espresse come  $IC_{50}$ , maggiore o uguale a 5.

I precursori utilizzabili per la preparazione dei composti oggetto della presente invenzione sono descritti nei seguenti brevetti o domande di brevetto:

WO 91/ 19708, WO 94/13635, WO 94/15932, WO 94/20480,  
WO 94/26731, WO 94/27980, WO 95/00501, WO 95/11883,  
WO 95/15315, WO 95/15316, WO 95/15317, WO 95/15318,  
WO 95/18799, WO 95/21817, WO 95/30652, WO 95/30656,  
WO 96/03392, WO 96/03385, WO 96/03387, WO 96/03388,  
WO 96/06840, WO 96/09293, WO 96/09304, WO 96/10021,  
WO 96/13483, WO 96/16934, WO 96/19462, WO 96/19463,  
WO 96/19469, WO 96/21667, WO 96/23786, WO 96/24584,  
WO 96/24585, WO 96/25405, WO 96/31509, WO 96/36617,  
WO 96/36623, WO 96/37467, WO 96/37468, WO 96/37469,  
WO 96/38418, WO 96/38442, WO 96/41626, WO 96/41645,  
WO 97/03953, WO 97/11704, WO 97/13755, WO 97/13767,  
WO 97/14691, WO 97/16435, WO 97/25045, WO 97/27181,  
WO 97/28120, WO 97/28121, WO 97/29776, WO 97/34882,  
WO 97/36863, WO 97/37984, WO 97/38986, WO 97/40012,  
WO 97/41100, WO 97/44027, WO 97/44028, WO 97/45420,  
WO 98/00416, WO 98/03484, WO 98/04527, WO 98/05639,  
WO 98/06708, WO 98/07714, WO 98/11080, WO 98/14205,



WO 98/21195, WO 98/22442, WO 98/32732, WO 98/33769,  
WO 98/39330, WO 98/41511, WO 98/41516, WO 98/43966,  
WO 98/43649, WO 98/46594, WO 98/47509, WO 98/47871,  
WO 98/47890, WO 98/50033, WO 98/50075, WO 98/52937,  
WO 98/57924, WO 99/05104, WO 99/10331, WO 99/10332,  
WO 99/11605, WO 99/12930, WO 99/13799, WO 99/14194,  
WO 99/14195, WO 99/15205, WO 99/15503, WO 99/15513,  
WO 99/15505, WO 99/18960, WO 99/20110, 97/27181,  
WO 97/28120, WO 97/28121, WO 97/29776, WO 97/34882,  
WO 97/36863, WO 97/37984, WO 97/38986, WO 97/40012,  
WO 97/41100, WO 97/44027, WO 97/44028, WO 97/45420,  
WO 98/00416, WO 98/03484, WO 98/04527, WO 98/05639,  
WO 98/06708, WO 98/07714, WO 98/11080, WO 98/14205,  
WO 98/21195, WO 98/22442, WO 98/32732, WO 98/33769,  
WO 98/39330, WO 98/41511, WO 98/41516, WO 98/43966,  
WO 98/43649, WO 98/46594, WO 98/47509, WO 98/47871,  
WO 98/47890, WO 98/50033, WO 98/50075, WO 98/52937,  
WO 98/57924, WO 99/05104, WO 99/10331, WO 99/10332,  
WO 99/11605, WO 99/12930, WO 99/13799, WO 99/14194,  
WO 99/14195, WO 99/15205, WO 99/15503, WO 99/15513,  
WO 99/15505, WO 99/18960, WO 99/20110, WO 99/20589,  
WO 99/21585, WO 99/22720, WO 99/23087, WO 99/25695,  
WO 99/33796, WO 99/35130, WO 99/41224, WO 99/45913,  
WO 99/55830, WO 99/59634, WO 99/59635, WO 99/61016,  
WO 99/61436, WO 99/62884, WO 99/64415, WO 00/00200,  
WO 00/01380, WO 00/08024, WO 00/10993, WO 00/13685,

WO 00/23433, WO 00/24719, WO 00/25779, WO 00/26216,  
 WO 00/27382, WO 00/29022, WO 00/29023, WO 00/37107,  
 WO 00/38730, WO 00/38786, WO 00/40087. WO 00/48583,  
 WO 00/51685, WO 00/52008, WO 00/53149, WO 00/68215,  
 WO 01/70704, WO 01/15138, WO 01/68633, EP 0 087 629,  
 EP 0 418 845, EP 0 554 829, EP 0 745 596, EP 0 788  
 476, EP 0 826 676, EP 0 863 134, EP 0 882 016, EP 0  
 927 555, EO 0 937 722, EP 1 006 114, US 3.840.597, US  
 5.134.142, US 5.344.991, US 5.380.738, US 5.393.790,  
 US 5.399.357, US 5.434.178, US 5.409.944, US  
 5.436.265, US 5.466.823, US 5.474.995, US 5.475.021,  
 US 4.486.534, US 5.504.215, US 5.508.426, US  
 5.510.368, US 5.510.496, US 5.516.907, US 5.521.207,  
 US 5.521.213, US 5.536.752, US 5.550.142, US  
 5.552.422, US 5.563.165, US 5.580.985, US 5.585.504,  
 US 5.596.008, US 5.604.253, US 5.604.260, US  
 5.616.601, US 5.620.999, US 5.633.272, US 5.639.780,  
 US 5.643.933, US 5.668.161, US 5.677.318, US  
 5.686.170, US 5.686.460, US 5.691.374, US 5.696.143,  
 US 5.698.584, US 5.700.816, US 5.710.140, US  
 5.719.163, US 5.733.909, US 5.753.688, US 5.756.530,  
 US 5.760.068, US 5.783.597, US 5.789.413, US  
 5.807.873, US 5.817.700, US 5.840.746, US 5.840.924,  
 US 5.849.943, US 5.859.257, US 5.861.419, US  
 5.883.267, US 5.908.852, US 5.908.858, US 5.925.631  
 US 5.935.990, US 5.945.539, US 5.972.986,



5.981.576, US 5.985.902, US 5.990.148, US 5.994.379,  
US 5.994.381, US 6.001.843, US 6.002.014, US  
6.020.343, US 6.025.353, US 6.028.072, US 6.046.191,  
US 6.071.936, US 6.071.954, US 6.077.869, US  
6.080.876, US 6.083.969, US 6.136.839, US 5.681.842,  
US 5.776.967, US 5.824.699, US 5.883.267, US  
5.905.089, US 5.908.858, US 5.945.538, US 5.980.905,  
US 5.994.381, US 6.004.948, US 2002/0058690 e JP  
2001139575.

Alcuni esempi di farmaci precursori preferiti  
sono i seguenti:

4-(5-metil-3-fenilisossazol-4-il)benzensolfonammide  
(Valdecoxib), 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-  
1H-pirazol-1-il]benzensolfonammide (Celecoxib), 4-(4-  
cicloesil-2-metilossazol-5-il)-2-fluorobenzen-  
solfonammide (Tilmacoxib), N-[6-[(2,4-difluorofenil)  
tio]-2,3-diidro-1-osso-1H-inden-5-il]-metansolfon-  
ammide (L-745337), N-(4-nitro-2-fenossifenil)metan-  
solfonanilide, N-(4-nitro-2-cicloesilossifenil)metan-  
solfonanilide, acido 2-[(2-cloro-6-  
fluorofenil)ammino]-5-metilbenzenacetico (COX189).

Farmaci preferiti secondo l'invenzione di formula  
(I) sono:

N-(6-(2,4-difluorofenil)tio-2,3-diidro-1-osso-1-  
inden-5-il)-N-(4-nitroossi)butirroilossimetil)metan-  
solfonammide, N-(6-(2,4-difluorofenilo)tio)-2,3-

diidro-1-osso-1-inden-5-il)-N-(3-nitroossimetil)benzoilossimetil)metansolfonammide, (Z)-2-(4-metilsolfonil)fenil)-3-fenil-2-buten-1,4-diol-1-((4-nitroossimetil)benzoato), N-(4-(5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenilsolfonil)-4-nitroossibutanammide, N-(3-nitroossimetil)benzoilossimetil-N-(2-fenossi-4-nitrofenil)metansolfonammide.

Poiché alcuni composti di formula (I) presentano uno o più atomi di carbonio asimmetrici, essi possono esistere come enantiomeri otticamente puri, diastereoisomeri puri, miscele di enantiomeri, miscele di diastereoisomeri, miscele racemiche di enantiomeri, racemati o miscele di racemati. Rientrano nell'invenzione anche tutti questi isomeri e loro miscele.

Come menzionato in precedenza, oggetto della presente invenzione sono anche composizioni farmaceutiche che contengono almeno un composto della presente invenzione di formula (I) in combinazione con gli usuali adiuvanti e/o veicoli non tossici normalmente impiegati in campo farmaceutico.

La dose giornaliera di principio attivo da somministrare può essere una dose singola oppure si può trattare di una quantità suddivisa in più dosi singole da somministrare durante l'intero arco della

giornata. Normalmente essa può andare da 1 a 2000 mg, preferibilmente da 10 a 1000 mg, in particolare da 50 a 500 mg. Il dosaggio esatto e la frequenza di somministrazione per il trattamento dei disturbi menzionati con il composto dell'invenzione e/o con le composizioni della presente invenzione verranno scelti in accordo con un certo numero di fattori, come età, peso corporeo, sesso e condizione medica del paziente nonché gravità della malattia, via di somministrazione, considerazioni farmacologiche ed eventuale concomitante trattamento con altri farmaci. In alcuni casi il dosaggio può essere inferiore o superiore a quello menzionato sopra e/o soprattutto più frequente, e questo logicamente dipenderà dallo stato della malattia e dal giudizio del medico.

I composti dell'invenzione possono essere somministrati per via orale, parenterale, rettale o topica, per inalazione come spray o aerosol, in formulazioni che se lo si desidera contengono convenzionali veicoli farmaceuticamente accettabili non tossici, adiuvanti e supporti. La somministrazione topica può comprendere anche l'impiego della somministrazione transdermica, come cerotti transdermici o dispositivi per ionoforesi. Come qui impiegato, il termine "parenterale" comprende iniezioni sottocutanee, endovenose,

intramuscolari, intrasternali o tecniche di perfusione.

Le preparazioni iniettabili, ad esempio sospensioni acquose o oleose sterili iniettabili, possono essere formulate secondo procedure note utilizzando disperdenti o umettanti e sospensivanti. La composizione sterile iniettabile può essere anche una soluzione o sospensione sterile iniettabile in un diluente o solvente non tossico accettabile per l'uso parenterale. Tra i veicoli e solventi accettabili si possono menzionare acqua, soluzione di Ringer e soluzione isotonica di cloruro sodico. Inoltre come solvente o sospensivante si possono impiegare anche oli fissativi sterili. Per questo scopo si può utilizzare qualsiasi olio fissativo blando, ad esempio mono o digliceridi sintetici. Nella preparazione di iniettabili si possono impiegare anche acidi grassi, come acido oleico.

Le supposte per la somministrazione rettale del farmaco possono essere realizzate mescolando il principio attivo con un eccipiente non irritante adatto, come burro di cacao e polietilenglicoli.

Le forme di dosaggio solide per la somministrazione orale comprendono capsule, compresse, pillole, polveri, granuli e gel. In queste forme di dosaggio solide il principio attivo può



essere mescolato con almeno un diluente inerte, come saccarosio, lattosio o amido. Queste forme di dosaggio possono comprendere normalmente anche sostanze addizionali diverse dai diluenti inerti, ad esempio lubrificanti come stearato di magnesio. Nel caso delle capsule, compresse e pillole, le forme di dosaggio possono presentare anche sostanze tampone. Le compresse e le pillole possono essere preparate anche con rivestimento enterico.

Le forme liquide di dosaggio per la somministrazione orale comprendono emulsioni, soluzioni, sospensioni, sciroppi ed elisir che contengono diluenti inerti farmaceuticamente accettabili, in particolare acqua. Queste composizioni possono contenere anche adiuvanti, come umettanti, emulsionanti e sospensivanti, dolcificanti e correttorin del gusto e simili.

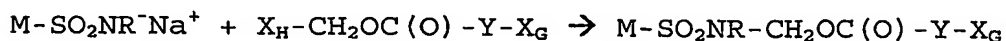
I metodi di sintesi dei farmaci precursori sono riportati nelle pubblicazioni menzionate sopra. I composti precursori di B sopra indicati sono composti commercialmente disponibili o possono essere preparati secondo i metodi noti in letteratura e descritti, ad esempio, nel "The Merck Index" 13° Ed. (2001). I precursori di Y definiti dalla formula (II), in cui la valenza libera dell'ossigeno è saturata con H e la valenza libera del carbonio è



saturata con un gruppo carbossilico, ossidrilico o amminico, sono prodotti commerciali o possono essere ottenuti con metodi noti nell'arte.

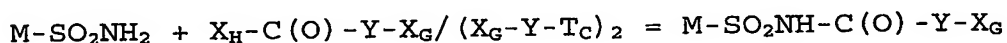
In generale i nitroossiderivati della presente invenzione possono essere preparati mediante metodi noti dalla letteratura o come riportato nei seguenti brevetti e nelle seguenti domande di brevetto a nome della Richiedente: EP 722434, EP 759899, WO 00/51988, WO 00/61537, WO 00/61541.

A) Quando nel composto precursore di formula M-TZ, TZ = SO<sub>2</sub>NRH i corrispondenti nitrossiderivati di formula (I) si ottengono facendo reagire il sale sodico del composto precursore in un solvente appropriato, quale ad esempio THF, con un alogenometilestere di formula X<sub>H</sub>-T<sub>c</sub>-Y-X<sub>G</sub> (III) in cui T<sub>c</sub> = -CH<sub>2</sub>OC(O)-, X<sub>H</sub> e X<sub>G</sub>, uguali o diversi tra loro, sono atomi di alogeno (Cl, Br o I) e l'atomo X<sub>G</sub> in formula (III) sostituisce l'atomo di ossigeno terminale del radicale bivalente -Y- in cui Y ha uno dei significati menzionati in precedenza:



Il composto ottenuto viene fatto quindi reagire in un solvente organico appropriato come ad esempio acetonitrile o THF con AgNO<sub>3</sub> ad una temperatura compresa tra 0°-80°C a dare il nitroossiderivato corrispondente di formula M-SO<sub>2</sub>NR-CH<sub>2</sub>OC(O)-Y-ONO<sub>2</sub>.

B) Quando nel composto precursore di formula M-TZ si ha che  $T = \text{SO}_2\text{NH}_2$  i corrispondenti nitroossiderivati di formula (I) vengono ottenuti facendo reagire il composto precursore in un solvente appropriato, quale ad esempio THF o DMP, con un alogenuro acilico di formula  $X_H\text{-T}_C\text{-Y-X}_G$  (III) o con la corrispondente anidride di formula  $(X_G\text{-Y-T}_C)_2$  in cui  $T_C = \text{-C(O)-}$ ,  $X_H$  e  $X_G$  sono uguali o diversi ed indicano atomi di alogeno (Cl, Br o I) e l'atomo  $X_G$  nella formula (III) sostituisce l'atomo di ossigeno terminale del radicale bivalente  $\text{-Y-}$  in cui Y ha uno dei significati menzionati in precedenza:

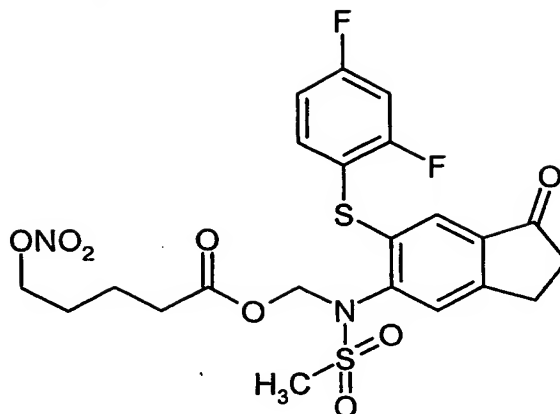


Il composto ottenuto viene quindi fatto reagire in un solvente organico appropriato come ad esempio acetonitrile o THF, con  $\text{AgNO}_3$  ad una temperatura compresa tra 0 e  $80^\circ\text{C}$  a dare il nitroossidervato corrispondente di formula  $\text{M-SO}_2\text{NH-C(O)-Y-NO}_2$ .

Gli esempi che seguono servono ad illustrare l'invenzione senza tuttavia limitarla.

#### Esempio 1

N-(6-(2,4-difluorofenil)tio)-2,3-diidro-1-osso-1-inden-5-il)-N-(4-nitroossi)butirroilossimetil)metansolfonamide



1.A) N-[6-(2,4-difluorofenil)tio]-2,3-diidro-1-oxo-1-inden-5-il]-N-[4-(cloro)butirroilossimetil]metansolfonammide (1A)

Una soluzione di clorometil-(4-cloro)butirrato (1 g, 5,40 mmoli) in tetraidrofurano anidro (5 ml) viene gocciolata lentamente in una sospensione di N-[6-(2,4-difluorofenil)tio]-2,3-diidro-1-oxo-1-inden-5-il]metansolfonammide sale sodico (2,04 g, 5,40 mmoli) in tetraidrofurano anidro (25 ml). La reazione viene lasciata a temperatura ambiente sotto agitazione per una notte. Si evapora il solvente sotto vuoto, il residuo viene ripreso con cloruro di metilene (40 ml) e la soluzione ottenuta viene lavata con una soluzione di bicarbonato di sodio al 5% e poi con acqua. La fase organica, anidrificata su solfato di sodio viene portata a secco. Il grezzo ottenuto viene purificato per cromatografia su gel di silice eluendo con



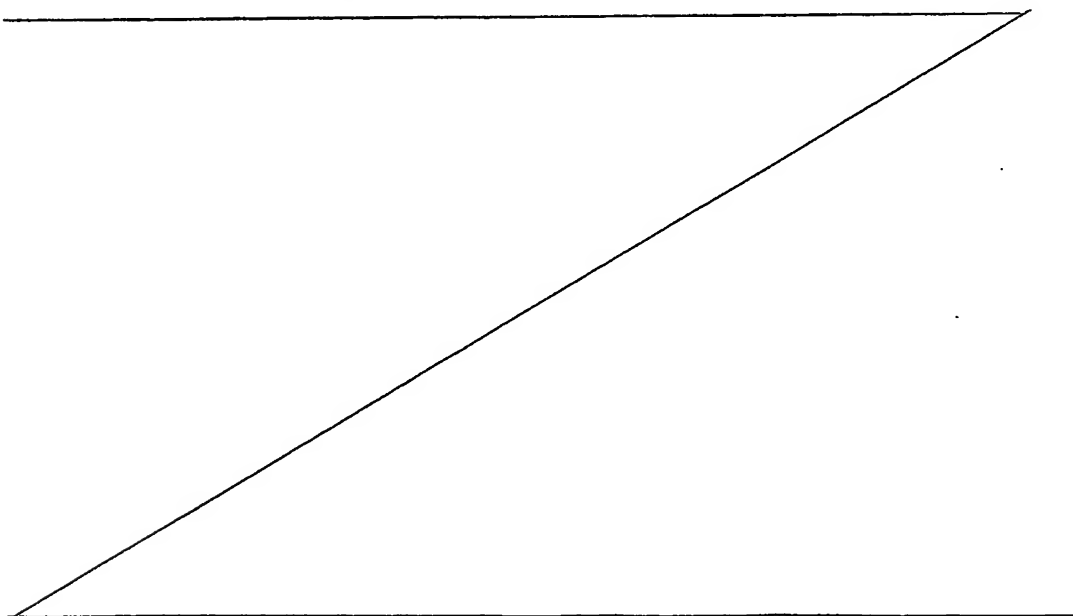
con n-esano/etile acetato 8/2. Si ottengono 1,12 g di prodotto.

1.B) N-[6-(2,4-difluorofenil)tio]-2,3-diidro-1-oxo-1-inden-5-il]-N-[4-(nitroossi)butirroilossimetil]-metansolfonammide

Ad una soluzione del prodotto 1A (1 g, 1,98 mmoli) in acetonitrile (20 ml) viene aggiunto nitrato d'argento (0.67 g, 3,96 mmoli). La soluzione viene scaldata a 80°C per 15 ore in assenza di luce. Si filtrano via i sali di argento e il solvente viene evaporato sotto vuoto. Il grezzo ottenuto viene purificato per cromatografia su gel di silice eluendo con n-esano/etile acetato 8/2. Si ottengono 503 mg di prodotto.

Analisi elementare

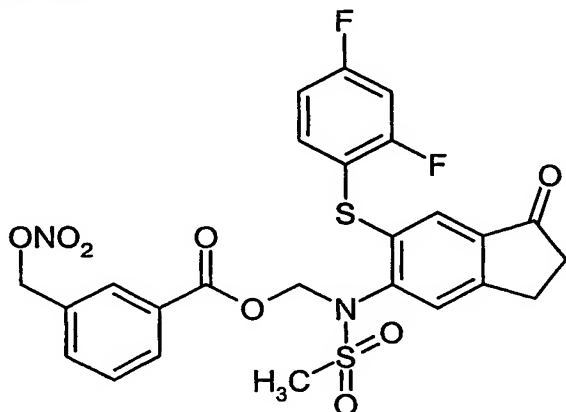
Calcolato: C 48,64%; H 4,27%; F 7,32%; S 12,37%



Trovato: C 48,57%; H 4,03%; F 7,31%; S 12,33%

### Esempio 2

N-[6-(2,4-difluorofenil)tio]-2,3-diidro-1-osso-1-inden-5-il]-N-[3-(nitroossimetil)benzoilossimetil]metansolfonammide



2.A) N-[6-(2,4-difluorofenil)tio]-2,3-diidro-1-oxo-1-inden-5-il]-N-[3-(clorometil)benzoilossimetil]metansolfonammide (2A)

Una soluzione di clorometil-(3-clorometil)benzoato (1,5 g, 6,80 mmoli) in tetraidrofurano anidro (7 ml) viene gocciolata lentamente in una sospensione di N-[6-(2,4-difluorofenil)tio]-2,3-diidro-1-oxo-1-inden-5-il]metansolfonammide sale sodico (2,57 g, 6,80 mmoli) in tetraidrofurano anidro (45 ml). La reazione viene lasciata a temperatura ambiente sotto agitazione per una notte. Si evapora il solvente sotto vuoto, il residuo viene ripreso con cloruro di metilene (60 ml) e la soluzione ottenuta viene lavata con una soluzione di bicarbonato sodico al 5% e poi

con acqua. La fase organica, anidrificata su solfato di sodio viene portata a secco. Il grezzo ottenuto viene purificato per cromatografia su gel di silice eluendo con n-esano/etile acetato 8/2. Si ottengono 1.31 g di prodotto.

2.B) N-[6-(2,4-difluorofenil)tio]-2,3-diidro-1-oxo-1-inden-5-il]-N-[3-(nitroossimetil)benzoilossimetil]-metansolfonammide

Ad una soluzione del prodotto 2A (1 g, 1,86 mmoli) in acetonitrile (20 ml) viene aggiunto nitrato d'argento (0.47 g, 2,78 mmoli). La soluzione viene scaldata a 80°C per 15 ore in assenza di luce. Si filtrano via i sali di argento e il solvente viene evaporato sotto vuoto. Il grezzo ottenuto viene purificato per cromatografia su gel di silice eluendo con n-esano/etile acetato 8/2. Si ottengono 623 mg di prodotto.

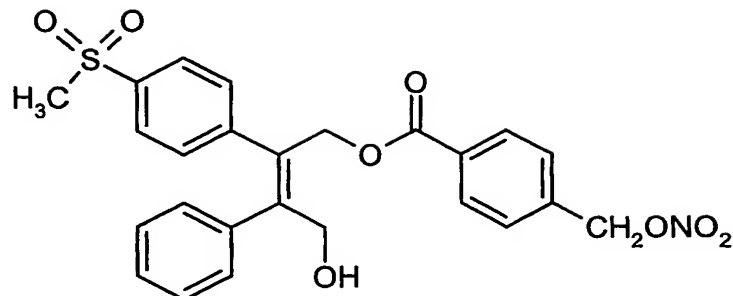
Analisi elementare

Calcolato: C 53,19%; H 3,56%; F 6,73%; S 11,60%

Trovato: C 53,27%; H 3,43%; F 6,79%; S 11,53%

### Esempio 3

(Z)-2-(4-metilsolfonil)fenil)-3-fenil-2-buten-1,4-diol-1-[(4-nitroossimetil)benzoato]



3.A) (Z)-2-(4-metilsulfonil)fenil)-3-fenil-2-butene-1,4-diolo

Una soluzione di DIBAL 1M in toluene (185 ml) viene aggiunta lentamente a una soluzione di 3-[fenil-4-(4-metilsulfonil)fenil]-2-(5H)-furanone (18,1 g, 57,1 mmoli) in tetraidrofurano (750 ml). La soluzione viene lasciata sotto agitazione a 0°C per 90 min poi a temperatura ambiente per una notte. Alla miscela di reazione, raffreddata a 0°C, viene aggiunta goccia a goccia una soluzione 1M di sodio potassio tartrato. Si estrae la soluzione ottenuta con acetato di etile, si lava la fase organica con acqua e si anidrifica con solfato di sodio. Si ottengono 15 g di prodotto.

3.B) (Z)-2-(4-metilsulfonil)fenil)-3-fenil-2-butene-1,4-diol-1-[(4-clorometil)benzoato] (3B)

A una soluzione di (Z)-2-(4-metilsulfonil)fenil)-3-fenil-2-butene-1,4-diolo (15 g, 46,7 mmoli), trietiammina (13,3 ml, 95,7 mmoli) e 4-dimetilamminopiridina (0,76 g, 6,26 mmoli) in cloruro di metilene (30ml), reffreddata a 0°C, viene aggiunta



lentamente una soluzione di 4-clorometilbenzoil-cloruro (8,8 g, 46,7 mmoli) in cloruro di metilene (30 ml). La miscela di reazione viene lasciata sotto agitazione per 30 min, acidificata con HCl 1N (100 ml). La fase organica separata viene anidrificata con sodio solfato e concentrata sotto vuoto. Il grezzo ottenuto viene purificato per cromatografia su gel di silice eluendo con n-esano/etile acetato 8/2. Si ottengono 4,3 g di prodotto.

3.C) (Z)-2-(4-metilsulfonil)fenil)-3-fenil-2-butene-1,4-diol-1-[(4-nitroossimetil)benzoato]

Ad una soluzione del prodotto 3B (3 g, 6,38 mmoli) in acetonitrile (60 ml) viene aggiunto nitrato d'argento (1,07 g, 6,38 mmoli). La soluzione viene scaldata a 50°C per 8 ore in assenza di luce. Si filtrano via i sali di argento e il solvente viene evaporato sotto vuoto. Il grezzo ottenuto viene purificato per cromatografia su gel di silice eluendo con n-esano/etile acetato 8/2. Si ottengono 1,3 g di prodotto.

Analisi elementare

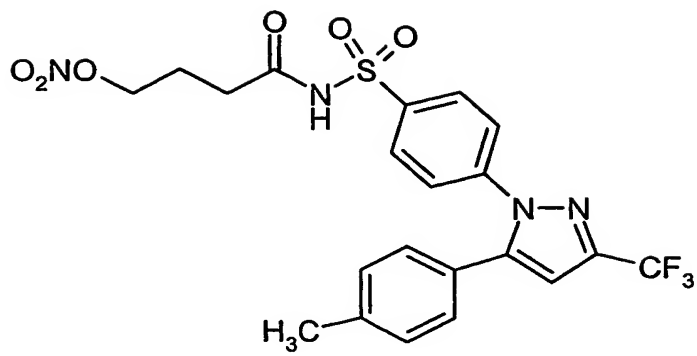
Calcolato: C 60,36%; H 4,65%; S 6,43%

Trovato: C 60,40%; H 4,63%; S 6,33%

#### Esempio 4

Sintesi di N-[4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenilsolfonil]-4-nitroossibutanammide







4.A) N-[4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenilsolfonil]-4-clorobutanammide (4A).

Ad una soluzione di N-[4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenilsolfonil]benzen solfonammide (1 g, 2,262 mmoli) in piridina (50 ml) raffreddata a 0°C viene aggiunto gocciolando 4-clorobutirrilcloruro (0,294 ml) e si lascia la soluzione in agitazione per 10 minuti a 0°C, quindi si fa rinvenire la temperatura fino a temperatura ambiente e si mantiene la soluzione in agitazione per 2 ore. Si aggiunge HCl (50 ml, 0,1 N) e si estrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Le fasi organiche riunite vengono lavate con acqua, anidrificate e il solvente evaporato a pressione ridotta. Il grezzo è stato purificato mediante cromatografia su gel di silice eluendo con n-esano/etile acetato 8/2 a dare 0,400 mg di prodotto 4A.

4.B) N-[4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenilsolfonil]-4-nitroossibutanammide.

Ad una soluzione del prodotto 4A (0,380 g, 0,78 mmoli) in acetonitrile (5 ml) viene aggiunto nitrato d'argento (0,265 g, 1,56 mmoli) e la soluzione viene scaldata a 50°C per 8 ore al riparo dalla luce. Si filtrano i sali di argento e il solvente viene evaporato a pressione ridotta. Il grezzo ottenuto

viene purificato per cromatografia su gel di silice eluendo con n-esano/etile acetato 8/2 a dare 0,4 g di prodotto.

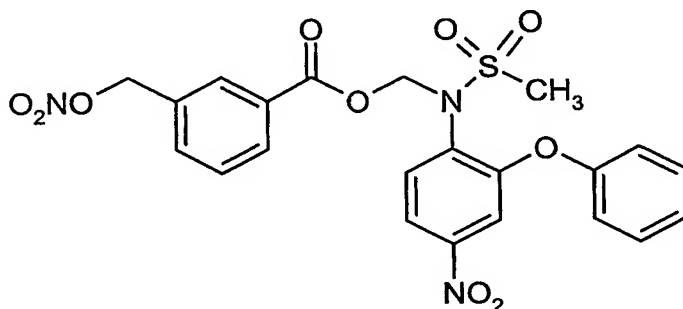
Analisi elementare:

Calcolato: C 49,22%; H 3,74%; S 6,26% F 11,12%

Trovato: C 49,26%; H 3,77%; S 6,28% F 11,09%

### Esempio 5

Sintesi N-(3-nitroossimeti)benzoilossimetil-N-(2-fenossi-4-nitrofenil)metansolfonammide



5.A) N-(3-clorometi)benzoilossimeti-N-(2-fenossi-4-nitrofenil)metansolfonammide (5A)

Una soluzione di clorometil-(3-clorometil)benzoato (1,5 g, 6,80 mmoli) in tetraidrofurano anidro (7 ml) viene gocciolata lentamente in una sospensione di N-(2-fenossi-4-nitrofenil)metansolfonammide sale sodico (2,25 g, 6,80 mmoli) in tetraidrofurano anidro (45 ml). La reazione viene lasciata a temperatura ambiente sotto agitazione per una notte. Si evapora il solvente a pressione ridotta, il residuo viene



sciolto in cloruro di metilene (60 ml) e la soluzione ottenuta viene lavata con una soluzione di bicarbonato sodico al 5% e poi con acqua. La fase organica, anidrificata su solfato di sodio viene portata a secco. Il grezzo ottenuto viene purificato per cromatografia su gel di silice eluendo con n-esano/etere etilico 7/3. Si ottengono 0,830 g del prodotto 5A.

5.B) N-[6-(2,4-difluorofenil)tio]-2,3-diidro-1-osso-1-inden-5-il]-N-[3-(nitroossimetil)benzoilossimetil]-metansolfonammide

Ad una soluzione del prodotto 5A (0,8 g 1,63 mmoli) in acetonitrile (20 ml) viene aggiunto nitrato d'argento (0.55 g, 0,32 mmoli). La soluzione viene scaldata a 80°C per 15 ore in assenza di luce. Si filtrano via i sali di argento e il solvente viene evaporato sotto vuoto. Il grezzo ottenuto viene purificato per cromatografia su gel di silice eluendo con n-esano/etere dietilico 8/2. Si ottengono 0,330 g di prodotto.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 3,26 (3H, s); 5,98 (2H, s); 5,5 (2H, s); 6,98-8,01 (17H, m).

**Esempio F1**

Confronto della tollerabilità gastrica e dell'effetto pressorio dei composti dell'invenzione vs i farmaci precursori.

L'esperimento è stato condotto secondo il metodo descritto da M. N. Muscarà et al. Br. J. Pharmacol. 133, 1314, 2001, e utilizzando gruppi di 10 ratti del peso di 200-250 g.

I composti, sospesi in carbossimetilcellulosa 1%, vengono somministrati per due settimane oralmente alle dosi di 10 mg/kg giornaliere.

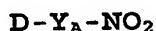
L'ipertensione arteriosa è indotta dall'aggiunta di L-NAME (N-omega-nitro-L-arginina metilestere) nell'acqua da bere alla concentrazione di 400 mg/litro. Al termine del trattamento la pressione ematica viene determinata tramite incannulamento dell'arteria femorale e misura mediante trasduttore poligrafico, sedici ore dopo l'ultima somministrazione. Gli animali sono quindi sacrificati e l'eventuale presenza di danno gastrico rilevata.

I risultati indicano che il prodotto oggetto dell'invenzione N-[4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenilsolfonil]-4-nitroossibutanammide descritto nell'esempio 4 è ben tollerato e con nessun incremento pressorio. Al

contrario celecoxib, il COX-2 inibitore di riferimento provoca danno gastrico nell'80% degli animali trattati ed un aumento pressorio medio pari a 15 mmHg.

# RIVENDICAZIONI

1. Un nitroderivato di un inibitore della cicloossigenasi-2 che deve soddisfare il test 1 menzionato nella descrizione, un suo sale o isomero di formula generale (I)



in cui

D = M-T ed è il residuo di un composto precursore COX-2 inibitore, in cui T = -SO<sub>2</sub>NH-, -SO<sub>2</sub>NR-, -(CO)-, -O-, -S-, -NH-, -NR<sup>A</sup>-, dove R è alchile con 1-10 atomi di carbonio, preferibilmente metile, R<sup>A</sup> è alchile con 1-10 atomi di carbonio,

con la clausola che il composto precursore in cui la valenza libera di T è saturata con il gruppo Z, per cui D = M-TZ in cui Z = H oppure OH, deve soddisfare il test 2 menzionato nella descrizione,

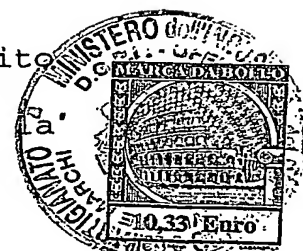
Y<sub>A</sub> = -(B)<sub>b0</sub>-(C)<sub>c0</sub>-in cui:

b0 e c0 sono numeri interi uguali a 1 oppure 0, con la clausola che b0 e c0 non possono essere contemporaneamente 0,

B = -T<sub>B</sub>-X<sub>2</sub>-T<sub>BI</sub>- in cui:

T<sub>B</sub> = -(CO)-, -X-, dove X = -O-, -S-, -NH-, -NR<sup>A</sup>-, e R<sup>A</sup> è come definito sopra,

T<sub>BI</sub> = (CO)<sub>tx</sub> oppure (X)<sub>txx</sub>, in cui X è come definito sopra, tx e txx hanno il valore di 0 oppure 1, con



clausola che  $tx = 1$  quando  $txx = 0$ ,  $tx = 0$  quando  $txx = 1$

$X_2$  è un radicale bivalente e tale per cui il corrispondente precursore  $B = -T_B-X_2-T_{BI}-$ , in cui le valenze libere di  $T_B$  e  $T_{BI}$  sono saturate ciascuna con  $OH$ ,  $NH_2$  oppure  $NHR^A$  quando  $T_{BII}$  e/o  $T_{BI} = CO$ , oppure con  $H$  quando  $T_{BII}$  e/o  $T_{BI} = X$ , dove  $X$  e  $R^A$  sono come definiti sopra, è scelto tra i seguenti composti: acido ferulico, acido gallico, acido gentisico, acido citrico, acido caffeico, acido diidrocaffeoico, acido p-cumarico, acido fumario, acido diidrossimalico, acido 3,3'-tiodipropionico, acido edetico, acido lattico, acido glicolico, acido vanillico, acido maleico, L-carnosina, anserina, selenocisteina, selenometionina, penicillamina, N-acetilpenicillamina, cisteina, N-acetilcisteina, glutathione;  $C$  è il radicale bivalente  $-T_C-Y-$ , in cui:  $T_C$  è  $-(CO)-$ ,  $-CH_2OC(O)-$  o  $X$ , dove  $X$  è come definito sopra;

$Y$  è un radicale bivalente che ha i significati seguenti:

a)  $-R^1O-$  in cui  $R^1$  è:

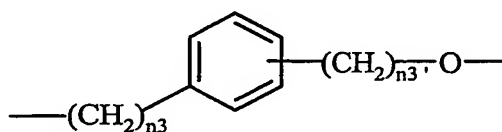
- alchilene  $C_1-C_{20}$  lineare o ramificato, contenente eventualmente uno o più eteroatomi scelti tra ossigeno, azoto, zolfo, oppure uno o più gruppi  $-O(CO)-$ ,  $-NH(CO)-$ ,  $-S(CO)-$ , opzionalmente sostituito



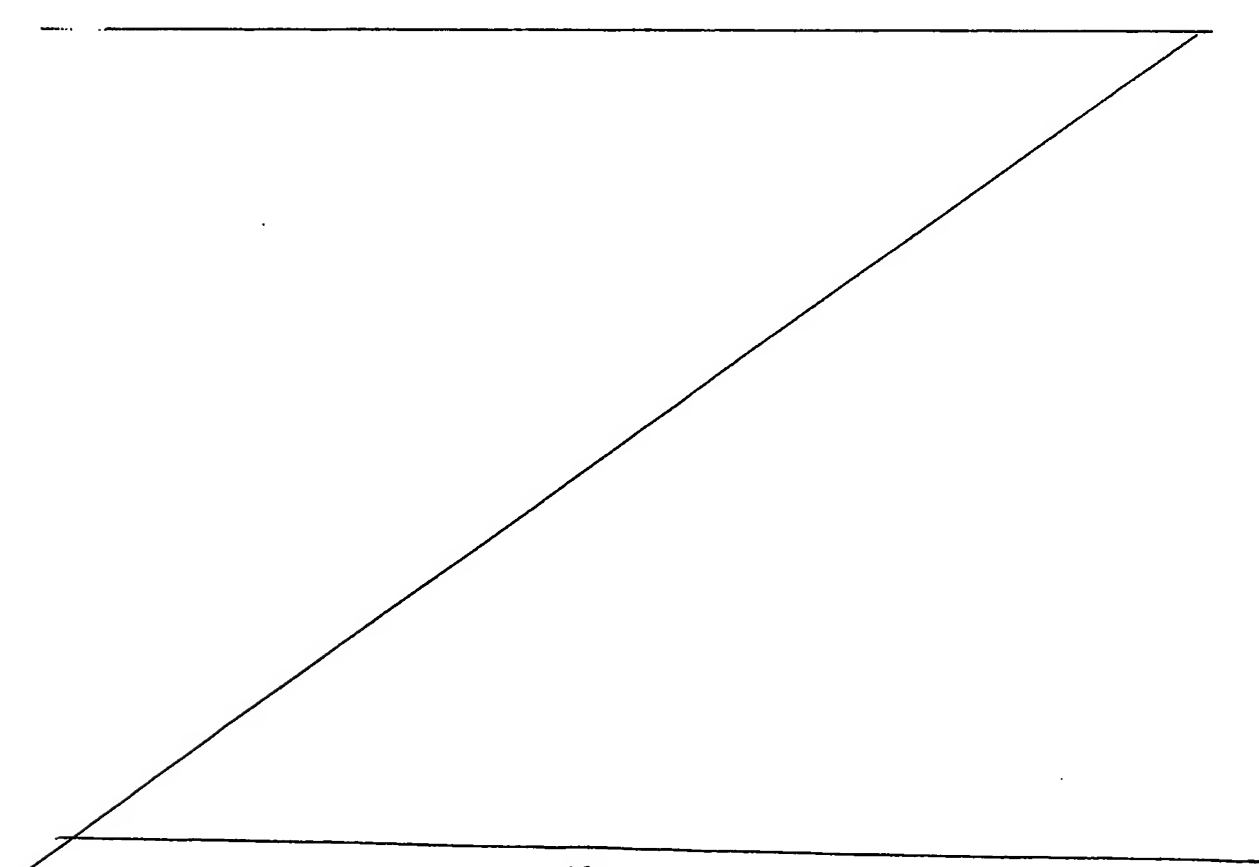
con uno o più dei seguenti gruppi -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>2</sup>, in cui R<sup>2</sup> è un alchile C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineare o ramificato, preferibilmente è CH<sub>3</sub>;

- cicloalchilene contenente da 5 a 7 atomi di carbonio nell'anello cicloalchilenico, dove uno o più atomi di carbonio possono essere sostituiti da eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno o zolfo, e l'anello può essere sostituito con catene laterali R<sup>2</sup>, essendo R<sup>2</sup> come definito sopra;

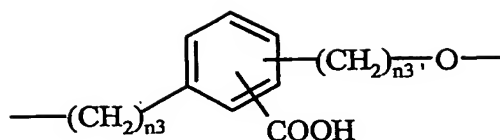
b)



c)

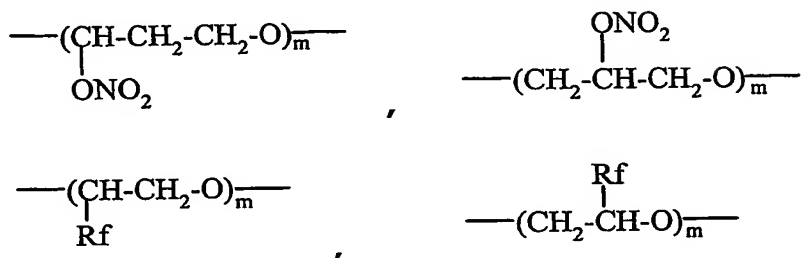


*Handwritten signature*



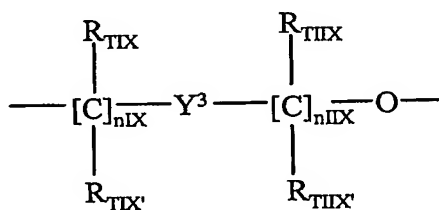
in cui  $n_3$  è un numero intero compreso tra 0 e 20, e  $n_3'$  è un numero intero compreso tra 1 e 20

d)



in cui  $m$  è un numero intero compreso tra 1 e 6 preferibilmente tra 1 e 4,  $\text{Rf}$  è uguale a un atomo di idrogeno o a  $\text{CH}_3$

e)



(II)

in cui:

$n\text{IIX}$  è un numero intero compreso tra 0 e 10;

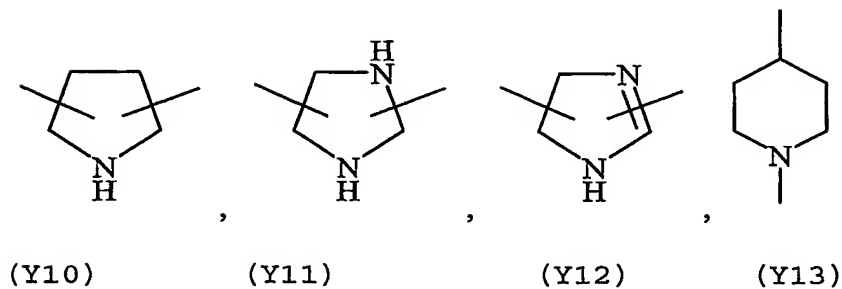
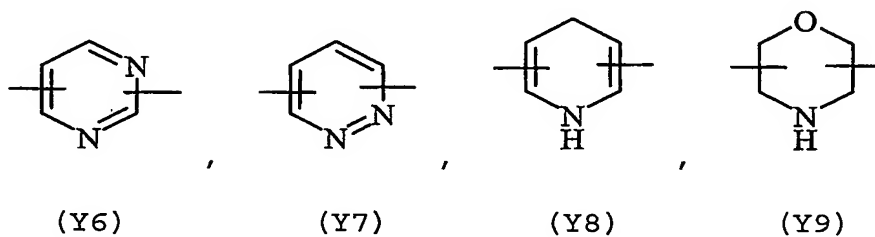
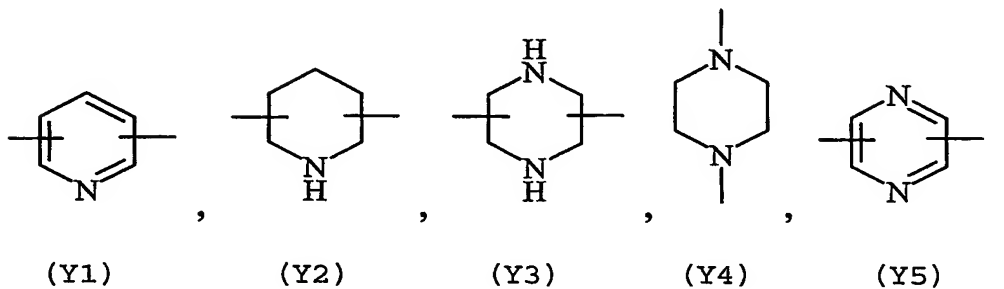
$n\text{IIX}$  è un numero intero compreso tra 1 e 10;

$\text{R}_{\text{TIIX}}$ ,  $\text{R}_{\text{TIIX}'}$ ,  $\text{R}_{\text{TIIX}}$ ,  $\text{R}_{\text{TIIX}'}$ , sono uguali o diversi, e

indicano H oppure alchile lineare o ramificato  $\text{C}_1\text{--C}_4$ ;

preferibilmente  $\text{R}_{\text{TIIX}}$ ,  $\text{R}_{\text{TIIX}'}$ ,  $\text{R}_{\text{TIIX}}$ ,  $\text{R}_{\text{TIIX}'}$  sono H;

$Y^3$  è un anello eterociclico saturo, insaturo o aromatico a 5 o 6 atomi contenente uno più eteroatomi scelti tra azoto, ossigeno, zolfo, e scelto ad esempio tra



dove preferibilmente quando  $T = -SO_2NR-$ ,  $b_0 = 0$  e  $c_0 = 1$  e  $T_c = -(CO)-$  oppure  $-CH_2O(CO)-$ , in modo particolarmente preferito  $T_c = -CH_2O(CO)-$ ;

quando  $b_0 = 0$  e  $c_0 = 1$ ,  $T_c = -(CO)-$  quando  $T = -SO_2NH-$ ,  $-SO_2NR-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-NR^A-$ , oppure  $T_c = X$ , in cui  $X$  è come sopra definito, quando  $T = -(CO)-$ ;

e quando  $b_0 = 1$  e  $c_0 = 1$ ,  $T_b = -(CO)-$  quando  $T = -SO_2NH-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-NR^A-$ ,  $-SO_2NR-$  e  $T_c = -(CO)-$  quando  $t_{xx} = 1$ , oppure  $T_c = X$  quando  $t_x = 1$ .

2. Un nitroderivato di un inibitore della cicloossigenasi-2 di formula (I) secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che il composto precursore è scelto dal gruppo comprendente 4-(5-metil-3-fenilisossazol-4-il)benzensolfonammide (Valdecocixib), 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzensolfonammide (Celecoxib), 4-(4-cicloesil-2-metilossazol-5-il)-2-fluorobenzen-solfonammide (Tilmacocixib), N-[6-[(2,4-difluorofenil)tio]-2,3-diidro-1-osso-1H-inden-5-il]-metansolfonammide (L-745337), N-(4-nitro-2-fenossifenil)metansolfonamide, N-(4-nitro-2-cicloesilossifenil)metansolfonamide, acido 2-[(2-cloro-6-fluorofenil)ammino]-5-metilbenzenacetico (COX189).

3. N-(6-(2,4-difluorofenil)tio)-2,3-diidro-1-osso-1-inden-5-il)-N-(4-nitroossi)butirroilossimetil)metansolfonammide.

4. N-(6-(2,4-difluorofenil)tio)-2,3-diidro-1-osso-1-inden-5-il)-N-(3-nitroossimetil)benzoilossimetil)metansolfonammide.
5. (Z)-2-(4-metilsolfonil)fenil)-3-fenil-2-buten-1,4-diol-1-((4-nitroossimetil)benzoato).
6. N-(4-(5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenilsolfonil)-4-nitroossibutanammide.
7. N-(3-nitroossimetil)benzoilossimetil-N-(2-fenossi-4-nitrofenil)metansolfonammide.
8. Impiego di un composto di formula generale I e/o di un suo sale o isomero secondo la rivendicazione 1, per la preparazione di un medicamento da impiegare nel trattamento o nella profilassi di infiammazioni, dolori e febbre.
9. Impiego secondo la rivendicazione 8, caratterizzato dal fatto che le infiammazioni comprendono senza limitazione artrite, artrite reumatoide, osteoartrite, dismenorrea, rinite allergica, sinusite, disturbi polmonari ostruttivi cronici, dermatite, psoriasi, fibrosi cistica, sclerosi multipla, vasculite e rigetto nel trapianto di organi.
10. Impiego di un composto di formula generale I e/o di un suo sale o isomero secondo la rivendicazione 1, per la preparazione di un medicamento da impiegare

nel trattamento o profilassi di disturbi cardiovascolari.

11. Impiego secondo la rivendicazione 10, caratterizzato dal fatto che i disturbi cardiovascolari comprendono senza limitazione ateroscleosi, restenosi, disturbi delle arterie, angina, diabete mellito, nefropatia diabetica, retinopatia diabetica, colpo apoplettico ed infarto miocardico.

12. Impiego di un composto di formula generale I e/o di un suo sale o isomero secondo la rivendicazione 1, per la preparazione di un medicamento da impiegare nel trattamento o profilassi di disturbi gastrointestinali.

13. Impiego secondo la rivendicazione 12, caratterizzato dal fatto che i disturbi gastrointestinali comprendono senza limitazione disturbi intestinali infiammatori, morbo di Crohn, gastrite, colite ulcerativa, ulcera peptica, ulcera emorragica, iperacidità gastrica, dispepsia, gastroparesi, sindrome di Zollinger-Ellison, infezioni batteriche, stati ipersecretori associati con mastocitosi sistemica o leucemia basofila e iperistaminemia.

14. Impiego di un composto di formula generale I e/o di un suo sale o isomero secondo la rivendicazione 1,

per la preparazione di un medicamento da impiegare nel trattamento o profilassi di malattie tumorali e del morbo di Alzheimer.

15. Impiego di un composto di formula generale I e/o di un suo sale o isomero secondo la rivendicazione 1, per la preparazione di un medicamento da impiegare nel trattamento o profilassi di disturbi risultanti da livelli elevati di COX-2.

16. Impiego secondo la rivendicazione 15, caratterizzato dal fatto che i disturbi risultanti da elevati livelli di COX-2 comprendono senza limitazione angiogenesi, artrite, asma, bronchite, dolori mestruali, tendinite, borsite, neoplasia, disturbi oftalmici, infiammazioni polmonari, disturbi del sistema nervoso centrale, rinite allergica, aterosclerosi, disfunzioni endoteliali, conservazione di organi e tessuti, inibizione e/o prevenzione dell'aggregazione delle piastrine.

17. Una composizione farmaceutica comprendente un veicolo farmaceuticamente accettabile ed una quantità farmaceuticamente efficace di un composto di formula generale I e/o di un suo sale o isomero secondo la rivendicazione 1.

18. La composizione della rivendicazione 17 in una forma adatta per la somministrazione orale, parenterale, rettale, topica, transdermica, per,



inalazione come spray o aerosol o mediante dispositivi per ionoforesi.

19. Formulazione farmaceutica liquida o solida per la somministrazione orale, parenterale, rettale, topica, transdermica o per inalazione nella forma di compresse, capsule e pillole eventualmente con rivestimento enterico, polveri, granuli, geli, emulsioni, soluzioni, sospensioni, sciroppi, elisir, forme iniettabili, supposte, in cerotti transdermici o liposomi, contenente un composto di formula I secondo la rivendicazione 1 e/o un suo sale o isomero ed un veicolo farmaceuticamente accettabile.

Milano, 25 giugno 2002

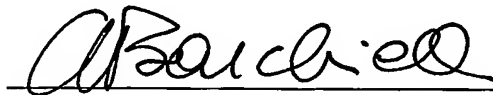
NIZOX S.A.





17 JUL 2003

I, GIOVANNA BARCHIELLI, an employee of NicOx Research Institute Srl, having place of business at Via L. Ariosto 21, 20091 Bresso (Milan), Italy, make oath and say that I well understand the Italian and English languages and that the attached is a full, true and faithful translation verified by me on the 9<sup>th</sup> day of July 2003, of the specification and claims of the Italian patent application number MI2002A 001391, filed on 25 June 2002.



Giovanna Barchielli

**MINISTRY OF PRODUCTION ACTIVITIES**  
GENERAL MANAGEMENT FOR THE PRODUCTION DEVELOPMENT  
AND COMPETITION  
ITALIAN PATENT AND TRADEMARK OFFICE  
OFFICE G2

**Authentication of copy of documents relating to patent application for:**

**INDUSTRIAL INVENTION**

**No. MI2002 A 001391**

*It is hereby certified that this copy is a true copy of the original documents filed  
with the above mentioned patent application, the details of which are as per the  
attached filing certificate.*

Place and date: Rome, 11 February 2003

THE MANAGER

*Sig.ra E. Marinelli*

**TO THE MINISTRY OF INDUSTRY, COMMERCE AND HANDICRAFT  
ITALIAN PATENT AND TRADEMARK OFFICE - ROME**

**FORM A**

**PATENT APPLICATION FOR INDUSTRIAL INVENTION**

**A. APPLICANT (I)**

1) Name NICOX S.A.  
Residence 6906 SOPHIA ANTIPOLIS CEDEX (FR)

**B. APPLICANT'S REPRESENTATIVE BEFORE U.I.B.M. ---**

**C. ELECTED DOMICILE addressee NICOX RESEARCH INSTITUTE S.R.L.  
Via Ariosto, 21 city Bresso, 20091 (MI)**

**D. TITLE**

**"NITROOXYDERIVATIVES OF CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITORS"**

**ADVANCED PUBLIC ACCESSIBILITY: NO**

**E. INVENTORS DESIGNATED surname, name**

1) Piero Del Soldato  
2) Giancarlo Santus

**F. PRIORITY ---**

**G. AUTHORIZED CENTRE FOR THE COLLECTION OF MICROORGANISM CULTURES ---**

**H. SPECIAL REMARKS ---**

**DOCUMENTATION ENCLOSED**

Doc. 1) No. of exemplars: 1; No. of pages: 46 abstract with main drawing, description and claims  
8) Official receipts of payment, total amount of EURO TWO HUNDRED NINETYONE//80= mandatory

**MADE ON 25/06/2002**

**Signature of the Applicant**  
(illegible)

**TO BE CONTINUED NO**

**A CERTIFIED COPY OF THE PRESENT DEED IS REQUESTED YES**

**RECEIVING OFFICE OF MILANO**

**FILING CERTIFICATE Application Number MI2002A 001391**

On the 25<sup>th</sup> day of the month of June of the year 2002, the above mentioned applicants have filed before me the present application, accompanied by 00 annexes for the grant of this application.

**I. GENERAL REMARKS OF THE OFFICER ---**

**THE PERSON IN CHARGE OF THE FILING**  
(signature illegible)

**THE OFFICER**  
R. Scoglio

**SUMMARY OF THE INVENTION WITH MAIN DRAWING, DESCRIPTION AND CLAIM**

**FRONT COVER A**

Application Number MI2002A 001391

Application Date 25/06/2002

Patent Number

Issue Date

**D. TITLE**

**"NITROOXYDERIVATIVES OF CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITORS"**

**L. SUMMARY**

Nitrooxyderivatives of cyclooxygenase-2 inhibitors, pharmaceutical compositions comprising them and their use in the treatment and/or prophylaxis of diseases like, for example, arthritis, pains, fever, gastrointestinal pains, neoplasias.

**M. DRAWING** —

## DESCRIPTION

annexed to the Patent Application for Industrial Invention entitled:

**“NITRO-DERIVATIVES OF CYCLOOXYGENASE-2 INHIBITORS”**

in the name of NICOX S.A., a French body corporate, having place of business at 2455 Routes des Dolines, Espace Gaia II, Batiment I, 06906 Sophia Antipolis, France.

\*\*\*\*\*

The present invention relates to nitro-derivatives of cyclooxygenase-2 inhibitors (hereafter referred to as COX-2 inhibitors), pharmaceutical compositions containing them and their use for the treatment and/or prophylaxis of inflammations, such as for example arthritis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, dysmenorrhea, pain and fever, gastrointestinal and cardiovascular disorders, rheumatic diseases, neoplasia and Alzheimer's disease, for mitigating or removing the known side-effects of COX-2 inhibitors and for treating and/or preventing disorders resulting from elevated levels of cyclooxygenase-2.

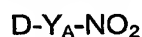
Cyclooxygenase is the enzyme that converts arachidonic acid into prostanoids. Further to the development of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), it became easily clear that for said compounds there is a strict and direct relationship between activity and toxicity. In fact, even though they inhibit the cyclooxygenase activity, preventing the formation of pro-algogen/inflammatory prostanoids, on the other hand they give rise to a reduction of protective prostanoids, so that injury to the gastrointestinal tract is the obvious result. Further studies have demonstrated that there are two different types of cyclooxygenase enzymes: the so called constitutive form (COX-1), responsible for the production of the protective prostanoids, and the inducible form (COX-2), producing the pro-algogen/inflammatory prostanoids (J. R. Vane et al., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1998, 38:97 – 120). Therefore, it has been postulated that the NSAIDs anti-inflammatory effects are mediated by COX-2 inhibition, whereas their side effects are due to the inhibition of COX-1. However, it is known that COX-1 enzyme is physiologically concerned with the generation of prostaglandins exhibiting a protective effect on gastric mucous membrane, at renal and gastrointestinal level as well as on the platelets aggregation. Hence anti-inflammatory drugs specifically inhibiting COX-2 without inhibition of COX-1 should be free from the side effects associated with conventional NSAID. It has been then verified that to a patient taking a selective COX-2 inhibitor also a NSAID should be administered for having cardioprotective action; however, in this way he will not be free from gastrointestinal inconveniences. In the same way, switching from a non-steroidal anti-inflammatory drug to a selective COX-2 inhibitor, the cardioprotective activity will be lost, gaining however in anti-arthritic properties. On the ground of these concepts, selective COX-2

inhibitors have been developed having the desired therapeutic profile of an anti-inflammatory drug without the adverse effects commonly associated with the inhibition of COX-1. However, all these compounds have demonstrated to not be free from side effects, as for example dyspepsia and gastropathy, as well as gastrointestinal and cardiovascular risks (Mohammed et al., N. Engl. J. Med., 340(25)2005, 1999). Notwithstanding the continuous development of always new COX-2 inhibitors, the problem of their side effects is still unresolved. So it has been reported about the potential risk of cardiovascular events, acute colitis, gastrointestinal haemorrhage, allergic vasculitis, intestinal diseases.

In WO 01/45703 nitrosated and nitrosylated cyclooxygenase-2 inhibitors as well as compositions comprising at least one of these new inhibitors, and, optionally, at least one compound that donates, transfers or releases nitric oxide are described. In said application it is stated that the adverse effects of the known COX-2 inhibitors can be diminished or prevented if said inhibitors contain at least a nitrite, nitrate, thionitrite or thionitrate group.

It was an object of the present invention to provide new derivatives of cyclooxygenase-2 inhibitors not having the disadvantages mentioned above and that could be transformed in vivo in compounds with enhanced COX-2 inhibiting activity and that could release molecules able to modulate the bioavailability of nitrogen oxide so as to reduce or resolve the problems at cardiovascular and/or gastrointestinal level and to obtain a synergic action between COX-2 molecule and nitric oxide.

Object of the present invention are thus nitro-derivatives of cyclooxygenase-2 inhibitors and/or salts thereof with enhanced pharmacologic profile, that have to meet test 1 described below, having the general formula (I)



wherein

D = M-T and is the residue of a COX-2 inhibitor precursor compound, in which T = -SO<sub>2</sub>NH-, -SO<sub>2</sub>NR-, -(CO)-, -O-, -S-, -NH-, -NR<sup>A</sup>-, R being alkyl with 1-10 carbon atoms, preferably methyl and R<sup>A</sup> alkyl with 1-10 carbon atoms,

with the proviso that the precursor compound, in which the free valence T is saturated with Z group, so that D = M-TZ, wherein Z = H or OH, has to meet test 2 described below;

$Y_A = -(B)_{b_0}-(C)_{c_0}$  wherein:

b<sub>0</sub> e c<sub>0</sub> are the integers 1 or 0, with the proviso that b<sub>0</sub> and c<sub>0</sub> cannot be simultaneously 0,

B = -T<sub>B</sub>-X<sub>2</sub>-T<sub>BI</sub>-, in which:

T<sub>B</sub> = -(CO)-, -X-, wherein X = -O-, -S-, -NH-, -NR<sup>A</sup>-, and R<sup>A</sup> is as defined above,

$T_{BI} = (CO)_{tx}$  or  $(X)_{tx}$ , in which X is as defined above,  $tx$  e  $bx$  have the value 0 or 1, with the proviso that  $tx = 1$  when  $bx = 0$ ,  $tx = 0$  when  $bx = 1$ ;

$X_2$  is a divalent radical and such that the corresponding precursor  $B = -T_B-X_2-T_{BI}-$ , wherein the free valences of  $T_B$  and  $T_{BI}$  are each saturated with OH,  $NH_2$  or  $NHR^A$  when  $T_{BI}$  and/or  $T_B = CO$ , or with H when  $T_{BI}$  and/or  $T_B = X$ , wherein X and  $R^A$  are as defined above, is selected from the following compounds:

ferulic acid, gallic acid, gentisic acid, citric acid, caffeic acid, dihydrocaffeic acid, p-coumaric acid, fumaric acid, dihydrossimalic acid, 3,3'-thiodipropionic acid, edetic acid, lactic acid, glycolic acid, vanillic acid, maleic acid, L-carnosine, anserine, selenocysteine, selenomethionine, penicillamine, N-acetylpenicillamine, cysteine, N-acetylcysteine, glutathione;

C is the bivalent radical  $-T_C-Y-$ , wherein:

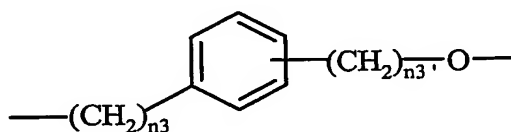
$T_C$  is  $-(CO)-$ ,  $-CH_2OC(O)-$  or X, wherein X is as defined above ;

Y is a bivalent radical having the following meanings:

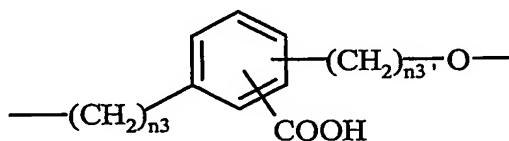
a)  $-R^1O-$ , in which  $R^1$  is:

- straight or branched  $C_1-C_{20}$ -alkylene eventually containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen, sulphur, or one or more groups  $-O(CO)-$ ,  $-NH(CO)-$ ,  $-S(CO)-$ , eventually substituted with one or more of the following groups  $-OH$ ,  $-SH$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHCOR^2$ , in which  $R^2$  is straight or branched  $C_1-C_{10}$ -alkyl, preferably  $CH_3$ ;
- cycloalkylene containing from 5 to 7 carbon atoms into cycloalkylene ring, wherein one or more carbon atoms can be replaced by heteroatoms selected from nitrogen, oxygen or sulphur, and the ring can be substituted with side chains  $R^2$ ,  $R^2$  being as defined above;

b)

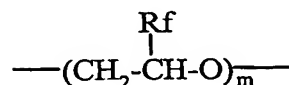
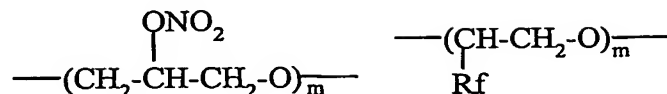
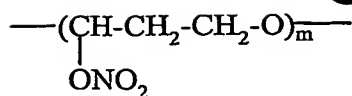


c)



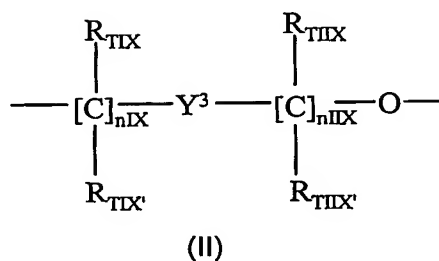
wherein  $n3$  is an integer from 0 to 20, and  $n3'$  is an integer from 1 to 20;

d)



wherein m is an integer from 1 to 6, preferably from 1 to 4, R<sub>f</sub> is a hydrogen atom or CH<sub>3</sub>

e)



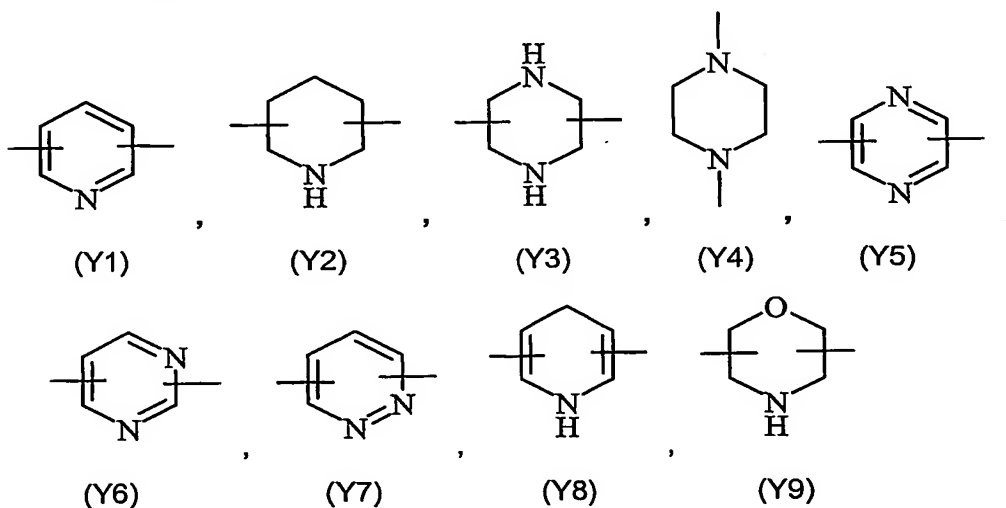
wherein:

n<sub>IX</sub> is an integer from 0 to 10;

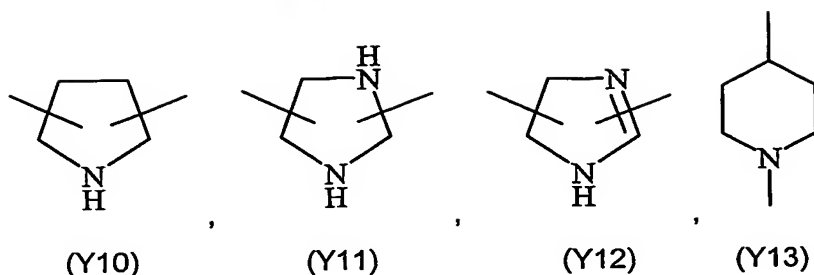
n<sub>IIX</sub> is an integer from 1 to 10;

R<sub>TIX</sub>, R<sub>TIX'</sub>, R<sub>TIIIX</sub>, R<sub>TIIIX'</sub>, are the same or different, and are H or straight or branched C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, preferably R<sub>TIX</sub>, R<sub>TIX'</sub>, R<sub>TIIIX</sub>, R<sub>TIIIX'</sub> are H;

Y<sup>3</sup> è an heterocyclic saturated, unsaturated or aromatic 5 or 6 members ring, containing one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, sulphur, and selected for example from







Preferably when  $T = -SO_2NR-$ ,  $b_0 = 0$  and  $c_0 = 1$  and  $T_c = -(CO)-$  or  $-CH_2O(CO)-$ , in particular  $T_c = -CH_2O(CO)-$ ;

when  $b_0 = 0$  and  $c_0 = 1$ ,  $T_c = -(CO)-$  when  $T = -SO_2NH-$ ,  $-SO_2NR-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-NR^A-$ , or  $T_c = X$ , wherein  $X$  is as defined above, when  $T = -(CO)-$ ;

when  $b_0 = 1$  and  $c_0 = 1$ ,  $T_b = -(CO)-$  when  $T = -SO_2NH-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-NR^A-$ ,  $-SO_2NR-$  and  $T_c = -(CO)-$  when  $t_{xx} = 1$ , or  $T_c = X$  when  $t_x = 1$ .

Object of the present invention are also pharmaceutical compositions comprising at least a nitro-derivative of cyclooxygenase-2 inhibitors in combination with a pharmaceutically acceptable vehicle and their use in the treatment and/or prophylaxis of inflammatory and cardiovascular disorders, arthritis, rheumatoid arthritis, dysmenhorrea, fever, pain, for treating and/or preventing disorders due to cyclooxygenase-2 elevated levels and for reducing or eliminating the well-known side effects of COX-2 inhibitors.

#### Test 1

To a rat liver isolated homogenate in potassium chloride (1,15 %) and phosphate buffer (0,1 M, pH 7.4) the compounds under examination were added (dissolved in DMSO 1%) at the 0,5 mM end concentration in homogenate, and the homogenate was maintained at room temperature for 30 minutes, then it was centrifugated (2000 rpm, 5 min) and in supernatant the COX-2 and COX-1 activity as well as the amount of NO released were determined according to the methods described here below.

#### 1-1) In vitro evaluation of COX-2 and COX-1 activity (Human Whole Blood Assays)

The experiments have been carried out according to the procedure described by D. Riendeau et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 296:558-566, 2001.

For the evaluation of COX-2 activity, human blood was collected from volunteers, heparin was added (19 U/ml) and several aliquots of 500  $\mu$ l were incubated with LPS (100 $\mu$ g/ml) and with 2  $\mu$ l of the compounds under examination at five different concentrations using 3-fold serial dilutions (1:10, 1:100, 1:1000 e 1:10000) or with 2  $\mu$ l vehicle (DMSO), for 24 h at 37°C. COX-2 activity in the samples has been measured in the plasma after deproteinization as PGE2 concentration by radioimmunoassay

(Amersham, Oakville, Ontario, Canada). For the COX-1 assay, an aliquot of 500 µl of human blood was mixed with 2 µl of the compounds under examinations at five different concentrations using 3-fold serial dilutions (1:10, 1:100, 1:1000 and 1:10000) or with 2 µl vehicle (DMSO) and blood was allowed to clot for 1 h at 37°C.

COX-1 activity in the samples has been determined in the serum after deproteination as TXB2 levels using an enzyme immunoassay (Cayman Chemicals, Ann Arbor, MI).

#### 1-2) Determination of NO release by chemiluminescence

An aliquot of the sample (100 µl) was injected in the reaction chamber of the analyzer containing a reductive solution consisting of glacial acetic acid and potassium iodide. Under these conditions, the nitrates/nitrites present in the sample are converted in NO which is then detected after its reaction with ozone. This reaction produces light, that is detected by photomultipliers and the recorded signal, proportional to the amount of emitted light, allows to quantify nitrates/nitrites present in the sample. For the quantitative determination of the released NO, reference is made to a standard curve obtained with scalar nitrite concentrations.

The compounds meet test 1 when the ratio between activity inhibiting COX-1 and activity inhibiting COX-2, expressed as IC<sub>50</sub>, is greater than or equal to 5 and release NO in amounts that can be detected by instrument, that is at a concentration equal to or greater than 0,1 µM.

#### **Test 2**

Assay for COX-1 and COX-2 activity of the precursor compounds according to the HWBA method (Human Whole Blood Assays)

The experiments have been carried out using identical procedures as reported by D. Riendeau et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 296:558-566, 2001. 2.1 For evaluating COX-2 activity, human blood was collected from volunteers, heparin is added (19 U/ml) and aliquots of 500 µl were incubated with LPS (100µg/ml) and with 2 µl of the precursor compounds at five different concentrations using 3-fold serial dilutions (1:10, 1:100, 1:1000 and 1:10000) or with 2 µl vehicle (DMSO), for 24 h at 37°C. COX-2 activity in the samples has been determined in the plasma after deproteination as PGE2 concentration using radioimmunoassay (Amersham, Oakville, Ontario, Canada).

2.2 For the evaluation of COX-1 activity, a 500 µl aliquot human blood was mixed with 2 µl of the precursor compounds at five different concentrations using 3-fold serial dilutions (1:10, 1:100, 1:1000 and 1:10000) or with 2 µl vehicle (DMSO) and the blood was allowed to clot for 1 h at 37°C.

COX-1 activity in the samples was determined in the plasma after deproteination as TXB2 concentration using enzyme immunoassay (Cayman Chemicals, Ann Arbor, MI).

Test 2 is met by those precursor compounds having an activity inhibiting COX-1/ activity inhibiting COX-2 ratio, expressed as  $IC_{50}$ , greater than or equal 5.

The precursors that can be employed for the preparation of the compounds object of the present invention are described in the following patents or patent applications:

WO 91/ 19708, WO 94/13635, WO 94/15932, WO 94/20480, WO 94/26731, WO 94/27980, WO 95/00501, WO 95/11883, WO 95/15315, WO 95/15316, WO 95/15317, WO 95/15318, WO 95/18799, WO 95/21817, WO 95/30652, WO 95/30656, WO 96/03392, WO 96/03385, WO 96/03387, WO 96/03388, WO 96/06840, WO 96/09293, WO 96/09304, WO 96/10021, WO 96/13483, WO 96/16934, WO 96/19462, WO 96/19463, WO 96/19469, WO 96/21667, WO 96/23786, WO 96/24584, WO 96/24585, WO 96/25405, WO 96/31509, WO 96/36617, WO 96/36623, WO 96/37467, WO 96/37468, WO 96/37469, WO 96/38418, WO 96/38442, WO 96/41626, WO 96/41645, WO 97/03953, WO 97/11704, WO 97/13755, WO 97/13767, WO 97/14691, WO 97/16435, WO 97/25045, WO 97/27181, WO 97/28120, WO 97/28121, WO 97/29776, WO 97/34882, WO 97/36863, WO 97/37984, WO 97/38986, WO 97/40012, WO 97/41100, WO 97/44027, WO 97/44028, WO 97/45420, WO 98/00416, WO 98/03484, WO 98/04527, WO 98/05639, WO 98/06708, WO 98/07714, WO 98/11080, WO 98/14205, WO 98/21195, WO 98/22442, WO 98/32732, WO 98/33769, WO 98/39330, WO 98/41511, WO 98/41516, WO 98/43966, WO 98/43649, WO 98/46594, WO 98/47509, WO 98/47871, WO 98/47890, WO 98/50033, WO 98/50075, WO 98/52937, WO 98/57924, WO 99/05104, WO 99/10331, WO 99/10332, WO 99/11605, WO 99/12930, WO 99/13799, WO 99/14194, WO 99/14195, WO 99/15205, WO 99/15503, WO 99/15513, WO 99/15505, WO 99/18960, WO 99/20110, WO 97/27181, WO 97/28120, WO 97/28121, WO 97/29776, WO 97/34882, WO 97/36863, WO 97/37984, WO 97/38986, WO 97/40012, WO 97/41100, WO 97/44027, WO 97/44028, WO 97/45420, WO 98/00416, WO 98/03484, WO 98/04527, WO 98/05639, WO 98/06708, WO 98/07714, WO 98/11080, WO 98/14205, WO 98/21195, WO 98/22442, WO 98/32732, WO 98/33769, WO 98/39330, WO 98/41511, WO 98/41516, WO 98/43966, WO 98/43649, WO 98/46594, WO 98/47509, WO 98/47871, WO 98/47890, WO 98/50033, WO 98/50075, WO 98/52937, WO 98/57924, WO 99/05104, WO 99/10331, WO 99/10332, WO 99/11605, WO 99/12930, WO 99/13799, WO 99/14194, WO 99/14195, WO 99/15205, WO 99/15503, WO 99/15513, WO 99/15505, WO 99/18960, WO 99/20110, WO 99/20589, WO 99/21585, WO 99/22720, WO 99/23087, WO 99/25695, WO 99/33796, WO 99/35130, WO 99/41224, WO 99/45913, WO 99/55830, WO 99/59634, WO 99/59635, WO 99/61016, WO 99/61436, WO 99/62884, WO

99/64415, WO 00/00200, WO 00/01380, WO 00/08024, WO 00/10993, WO 00/13685, WO 00/23433, WO 00/24719, WO 00/25779, WO 00/26216, WO 00/27382, WO 00/29022, WO 00/29023, WO 00/37107, WO 00/38730, WO 00/38786, WO 00/40087, WO 00/48583, WO 00/51685, WO 00/52008, WO 00/53149, WO 00/68215, WO 01/70704, WO 01/15138, WO 01/68633, EP 0 087 629, EP 0 418 845, EP 0 554 829, EP 0 745 596, EP 0 788 476, EP 0 826 676, EP 0 863 134, EP 0 882 016, EP 0 927 555, EP 0 937 722, EP 1 006 114, US 3.840.597, US 5.134.142, US 5.344.991, US 5.380.738, US 5.393.790, US 5.399.357, US 5.434.178, US 5.409.944, US 5.436.265, US 5.466.823, US 5.474.995, US 5.475.021, US 4.486.534, US 5.504.215, US 5.508.426, US 5.510.368, US 5.510.496, US 5.516.907, US 5.521.207, US 5.521.213, US 5.536.752, US 5.550.142, US 5.552.422, US 5.563.165, US 5.580.985, US 5.585.504, US 5.596.008, US 5.604.253, US 5.604.260, US 5.616.601, US 5.620.999, US 5.633.272, US 5.639.780, US 5.643.933, US 5.668.161, US 5.677.318, US 5.686.170, US 5.686.460, US 5.691.374, US 5.696.143, US 5.698.584, US 5.700.816, US 5.710.140, US 5.719.163, US 5.733.909, US 5.753.688, US 5.756.530, US 5.760.068, US 5.783.597, US 5.789.413, US 5.807.873, US 5.817.700, US 5.840.746, US 5.840.924, US 5.849.943, US 5.859.257, US 5.861.419, US 5.883.267, US 5.908.852, US 5.908.858, US 5.925.631, US 5.935.990, US 5.945.539, US 5.972.986, US 5.981.576, US 5.985.902, US 5.990.148, US 5.994.379, US 5.994.381, US 6.001.843, US 6.002.014, US 6.020.343, US 6.025.353, US 6.028.072, US 6.046.191, US 6.071.936, US 6.071.954, US 6.077.869, US 6.080.876, US 6.083.969, US 6.136.839, US 5.681.842, US 5.776.967, US 5.824.699, US 5.883.267, US 5.905.089, US 5.908.858, US 5.945.538, US 5.980.905, US 5.994.381, US 6.004.948, US 2002/0058690 and JP 2001139575.

Examples of preferred precursor drugs are listed here below:

4-(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)benzenesulfonamide (Valdecosib), 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (Celecoxib), 4-(4-cyclohexyl-2-methyloxazol-5-yl)-2-fluoro-benzenesulfonamide (Tilmaxosib), N-[6-[(2,4-difluorophenyl)thio]-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]-methanesulfonamide (L-745337), N-(4-nitro-2-fenoxymethyl)methanesulfonamide, N-(4-nitro-2-cyclohexyloxyphenyl)methanesulfonamide, 2-[(2-chloro-6-fluorophenyl)-amino]-5-methylbenzeneacetic acid (COX189).

Preferred drugs of formula (I) according to the invention are:

N-(6-(2,4-difluorophenyl)thio-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl)-N-(4-nitrooxy)butyroxymethylmethanesulfonamide, N-(6-(2,4-difluorophenyl)thio)-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl)-N-(3-nitrooxymethyl)-benzoyloxymethylmethanesulfonamide, (Z)-2-(4-methylsulfonyl)phenyl)-3-phenyl-2-

buten-1,4-diol-1-((4-nitrooxymethyl)benzoate), N-(4-(5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenylsulfonyl)-4-nitrooxybutanamide, N-(3-nitrooxymethyl)benzoyl-oxymethyl-N-(2-phenoxy-4-nitrophenyl)methanesulfonamide.

As a few compounds of formula (I) possess one or more asymmetrical carbon atoms, they can exist as optically pure enantiomers, pure diastereomers, enantiomer mixtures, diastereomers mixtures, enantiomer racemic mixtures, racemates or racemate mixtures. Are within the object of the invention also all these isomers as well mixtures thereof.

As mentioned above, object of the present invention are also pharmaceutical compositions containing at least a compound of the present invention of formula (I) together with non toxic adjuvants and/or vehicles usually employed in the pharmaceutical field.

The daily dose of active ingredient that should be administered can be a single dose or it can be an effective amount divided into several smaller doses that are to be administered throughout the day. Usually, total daily dose may be in amounts from 1 to 2000 mg, preferably from 10 to 1000 mg, in particular from 50 to 500 mg. The dosage regimen and administration frequency for treating the mentioned diseases with the compound of the invention and/or with the pharmaceutical compositions of the present invention will be selected in accordance with a variety of factors, including for example age, body weight, sex and medical condition of the patient as well as severity of the disease, route of administration pharmacological considerations and eventual concomitant therapy with other drugs. In some instances, dosage levels below or above the aforesaid range and/or more frequent may be adequate, and this logically will be within the judgment of the physician and will depend on the disease state.

The compounds of the invention may be administered orally, parenterally, rectally or topically, by inhalation or aerosol, in formulations eventually containing conventional non-toxic pharmaceutically acceptable carriers, adjuvants and vehicles as desired. Topical administration may also involve the use of transdermal administration such as transdermal patches or iontophoresis devices. The term "parenteral" as used herein, includes subcutaneous injections, intravenous, intramuscular, intrasternal injection or infusion techniques.

Injectable preparations, for example sterile injectable aqueous or oleaginous suspensions may be formulated according to known art using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents. The sterile injectable preparation may also be a sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parenterally acceptable diluent or solvent. Among the acceptable vehicles and solvents are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a

solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil may be employed including synthetic mono or diglycerides, in addition fatty acids such as oleic acid find use in the preparation of injectables.

Suppositories for rectal administration of the drug can be prepared by mixing the active ingredient with a suitable non-irritating excipient, such as cocoa butter and polyethylene glycols.

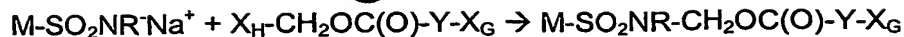
Solid dosage forms for oral administration may include capsules, tablets, pills, powders, granules and gels. In such solid dosage forms, the active compound may be admixed with at least one inert diluent such as sucrose, lactose or starch. Such dosage forms may also comprise, as in normal practice, additional substances other than inert diluents, e.g. lubricating agents such as magnesium stearate. In the case of capsules, tablets and pills, the dosage forms may also comprise buffering agents. Tablets and pills can additionally be prepared with enteric coatings.

Liquid dosage forms for oral administration may include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups and elixirs containing inert diluents commonly used in the art, such as water. Such compositions may also comprise adjuvants, such as wetting agents, emulsifying and suspending agents, and sweetening, flavoring and the like.

The synthesis methods of the precursor drugs are reported in the publications mentioned above. The precursor compounds of B described above are compounds available on the market or they can be obtained according to methods well-known in the art and described for example in "The Merck Index" 13th Ed. (2001). The precursors of Y having the formula (II), wherein the free valence of oxygen is saturated with H and the free valence of carbon is saturated with a carboxylic, oxydrylic or amine group, are products available on the market or they can be prepared according to methods well known in the art.

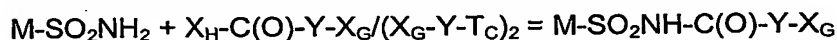
Generally, the nitrooxyderivatives of the present invention may be synthesized using methods known from literature or as reported in the following patents or patent applications in the name of Applicant: EP 722434, EP 759899, WO 00/51988, WO 00/61537, WO 00/61541.

A) When in precursor compound of formula M-TZ,  $TZ = SO_2NRH$  the corresponding nitrooxyderivatives of formula (I) are obtained by reacting the sodium salt of precursor compound in a suitable solvent, such as THF, with an halomethyl ester of formula  $X_H-T_c-Y-X_G$  (III) in which  $T_c = -CH_2OC(O)-$ ,  $X_H$  and  $X_G$ , are the same or different, and are halogen atoms (Cl, Br or I) and the oxygen terminal atom of bivalent radical  $-Y-$ , wherein Y has one of meanings mentioned above, is replaced by  $X_G$  atom in formula (III):



The compound thus obtained was then reacted in a suitable organic solvent, such as acetonitrile or THF, with  $AgNO_3$  at a temperature of from  $0^\circ$  to  $80^\circ C$  to give the corresponding nitrooxyderivative of formula  $M-SO_2NR-CH_2OC(O)-Y-ONO_2$ .

B) When in the precursor compound of formula  $M-TZ$ ,  $T = SO_2NH_2$ , the corresponding nitrooxyderivatives of formula (I) were obtained by reacting the precursor compound in a suitable solvent, such as for example THF or DMP, with an acyl halide of formula  $X_H-T_C-Y-X_G$  (III) or with the corresponding anhydride of formula  $(X_G-Y-T_C)_2$  in which  $T_C = -C(O)-$ ,  $X_H$  and  $X_G$  are the same or different and are halogen atoms (Cl, Br or I) and the oxygen terminal atom of the bivalent radical  $-Y-$ , wherein Y has one of the meanings mentioned above, is replaced by the  $X_G$  atom in formula (III):

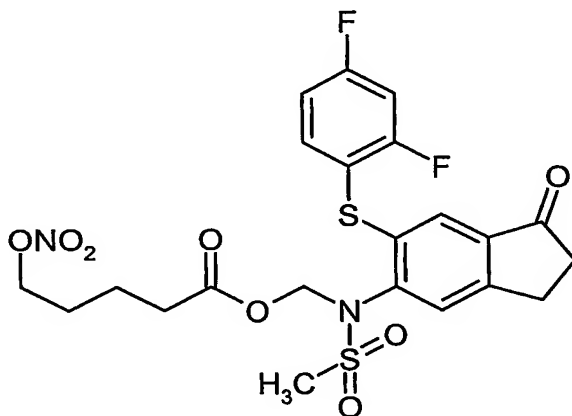


The compound thus obtained was then reacted in a suitable organic solvent, such as for example acetonitrile or THF, with  $AgNO_3$  at a temperature of from  $0$  to  $80^\circ C$  to give the corresponding nitrooxyderivative of formula  $M-SO_2NH-C(O)-Y-NO_2$ .

The invention will now be described in greater detail by reference to the following non-limiting examples.

#### Example 1

N-(6-(2,4-Difluorophenyl)thio)-2,3-dihydro-1-oxo-1-inden-5-yl)-N-(4-nitroxy)butyroxymethyl)-methanesulfonamide



#### 1.A) N-[6-(2,4-difluorophenyl)thio]-2,3-dihydro-1-oxo-1-inden-5-yl]-N-[4-(chloro)butyroxymethyl]methanesulfonamide (1A)

A solution of chloromethyl (4-chloro)butyrate (1 g, 5.40 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (5 ml) was slowly added dropwise in a suspension of N-[6-(2,4-difluorophenyl)thio]-2,3-dihydro-1-oxo-1-inden-5-yl]-methanesulfonamide sodium salt (2.04 g, 5.40 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (25 ml). The reaction was allowed to stand under stirring overnight at room temperature. The solvent was evaporated under

vacuum, the residue was treated with methylene chloride (40 ml) and the solution thus obtained was washed with a 5% sodium bicarbonate solution and then with water. The organic phase was dried on sodium sulphate. The crude product was purified by chromatography on a silica gel column with n-hexane/ ethyl acetate 8/2 as eluent to give 1.12 g of the desired product.

1.B) N-[6-(2,4-difluorophenyl)thio]-2,3-dihydro-1-oxo-1-inden-5-yl]-N-[4-(nitrooxy)butyroxymethyl]-methanesulfonamide

A solution of product 1A (1 g, 1.98 mmol) in acetonitrile (20 ml) was added with silver nitrate (0.67 g, 3.96 mmol). The solution was heated at 80°C for 15 hours in absence of light. The silver salts were filtered off and solvent was evaporated under vacuum. The crude product thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column with n-hexane/ethyl acetate 8/2 as eluent to give 503 mg of the title product.

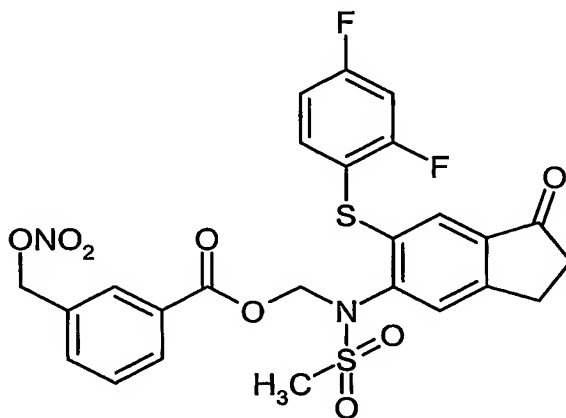
#### Elemental Analysis

Calculated: C 48,64%; H 4,27%; F 7,32%; S 12,37%

Found: C 48,57%; H 4,03%; F 7,31%; S 12,33%

#### Example 2

N-[6-(2,4-Difluorophenyl)thio]-2,3-dihydro-1-oxo-1-inden-5-yl]-N-[3-(nitrooxymethyl)benzoyloxymethyl]methanesulfonamide



2.A) N-[6-(2,4-difluorophenyl)thio]-2,3-dihydro-1-oxo-1-inden-5-yl]-N-[3-(chloromethyl)benzoyloxymethyl]methanesulfonamide (2A)

A solution of chloromethyl (3-chloromethyl)benzoate (1.5 g, 6.80 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (7 ml) was slowly added dropwise in a suspension of N-[6-(2,4-difluorophenyl)thio]-2,3-dihydro-1-oxo-1-inden-5-yl]methanesulfonamide sodium salt (2.57 g, 6.80 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (45 ml). The reaction was allowed to stand under stirring overnight at room temperature. The solvent was evaporated under vacuum, the residue was treated with methylene chloride (60 ml) and the solution thus obtained was washed with a solution of 5% sodium bicarbonate and then with water.



The organic phase was dried on sodium sulphate. The crude product thus obtained was purified by chromatography on silica gel column with n-hexane/ethyl acetate 8/2 as eluent to give 1.31 g of the desired product.

2.B) N-[6-(2,4-difluorophenyl)thio]-2,3-dihydro-1-oxo-1-inden-5-yl]-N-[3-(nitrooxymethyl)benzoyloxymethyl]-methanesulfonamide

A solution of product 2A (1 g, 1.86 mmol) in acetonitrile (20 ml) was added with silver nitrate (0.47 g, 2.78 mmol). The solution was heated at 80°C for 15 hours in absence of light. The silver salts were filtered off and the solvent was evaporated under vacuum. The crude product thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column with n-hexane/ethyl acetate as eluent 8/2 to give 623 mg of title compound.

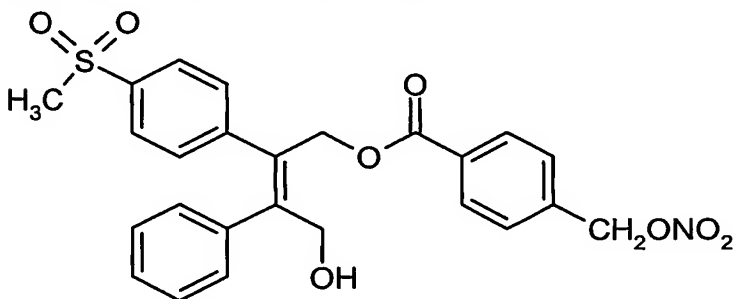
Elemental analysis

Calculated: C 53,19%; H 3,56%; F 6,73%; S 11,60%

Found: C 53,27%; H 3,43%; F 6,79%; S 11,5%

### Example 3

(Z)-2-(4-Methylsulphonyl)phenyl)-3-phenyl-2-buten-1,4-diol-1-[(4-nitrooxymethyl)benzoate]



3.A) (Z)-2-(4-methylsulphonyl)phenyl)-3-phenyl-2-buten-1,4-diol

A solution of 1M DIBAL in toluene (185 ml) was slowly added into a solution of 3-[phenyl-4-(4-methylsulphonyl)phenyl]-2-(5H)-furanone (18.1 g, 57.1 mmol) in tetrahydrofuran (750 ml).

The solution was allowed to stand under stirring at 0°C for 90 minutes, then overnight at room temperature. Into the reaction mixture cooled at 0°C a 1M solution of sodium potassium tartrate was added dropwise. The solution was extracted with ethyl acetate and the organic phase was washed with water and dried with sodium sulphate to give 15 g of the desired compound.

3.B) (Z)-2-(4-methylsulphonyl)phenyl)-3-phenyl-2-buten-1,4-diol-1-[(4-chloromethyl)benzoate] (3B)

A solution of (Z)-2-(4-methylsulphonyl)phenyl)-3-phenyl-2-butene-1,4-diol (15 g, 46.7 mmol), triethylamine (13.3 ml, 95.7 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (0.76 g, 6.26 mmol) in methylene chloride (30ml), cooled at 0°C, was slowly added with a solution of 4-chloromethyl benzoyl chloride (8.8 g, 46.7 mmol) in methylene chloride (30 ml). The

reaction mixture was allowed to stand under stirring for 30 min and then acidified with 1N HCl (100 ml). The separated organic phase was dried with sodium sulphate and concentrated under vacuum. The crude compound thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column with n-hexane/ethyl acetate 8/2 as eluent to give 4.3 g of the title compound.

3.C) (Z)-2-(4-methylsulphonyl)phenyl)-3-phenyl-2-buten-1,4-diol-1-[(4-nitrooxymethyl)benzoate]

To a solution of product 3B (3 g, 6.38 mmol) in acetonitrile (60 ml) silver nitrate was added (1.07 g, 6.38 mmol). The solution was heated at 50°C for 8 ore in absence of light. The silver salts were filtered off and the solvent was evaporated under vacuum. The crude product thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column with n-hexane/ethyl acetate 8/2 as eluent to give 1.3 g of the title compound.

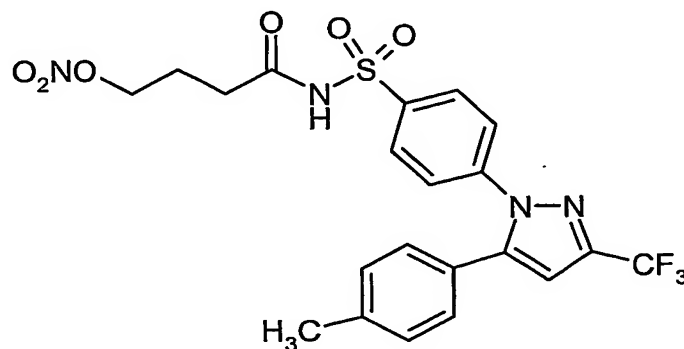
Elemental analysis

Calculated: C 60,36%; H 4,65%; S 6,43%

Found: C 60,40%; H 4,63%; S 6,33%

#### Example 4

Synthesis of N-[4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenylsulfonyl]-4-nitrooxy-butanamide



4.A) N-[4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenylsulfonyl]-4-chlorobutanamide(4A).

At a solution of N-[4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenylsulfonyl]-benzensulfonamide (1 g, 2.262 mmol) in pyridine (50 ml) cooled at 0°C, 4-chlorobutyrylchloride was added dropwise (0.294 ml), the solution was maintained under stirring for 10 minutes at 0°C, the temperature was then raised to room temperature and the solution was maintained under stirring for 2 hours. Then HCl was added (50 ml, 0.1 N) and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases were washed with water, dried and the solvent was evaporated at reduced pressure. The crude compound as purified by chromatography on a silica gel column with n-hehan/ethyl acetate 8/2 as eluent to give 0.400 mg of product 4A.

4.B) N-[4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenylsulfonyl]-4-nitrooxybutanamide.

To a solution of product 4A (0.380 g, 0.78 mmol) in acetonitrile (5 ml) silver nitrate was added (0.265 g, 1.56 mmol) and the solution was heated for 8 hours at 50°C in absence of light. The silver salts were filtered off and the solvent was evaporated at reduced pressure. The crude product thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column with n-hexane/ethyl acetate 8/2 as eluent to give 0.4 g of the title compound.

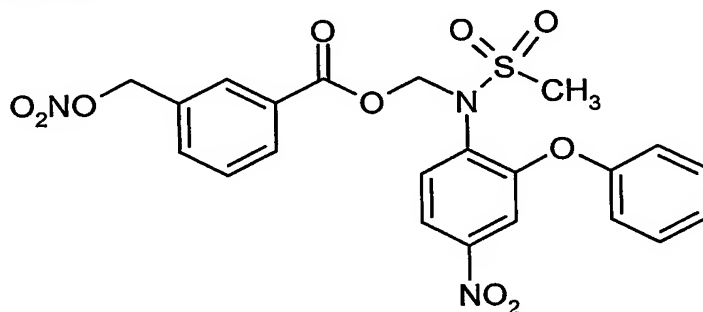
Elemental analysis:

Calculated: C 49,22%; H 3,74%; S 6,26% F 11,12%

Found: C 49,26%; H 3,77%; S 6,28% F 11,09%

Example 5

Synthesis of N-(3-nitrooxymethyl)benzoyloxymethyl-N-(2-phenoxy-4-nitrophenyl)methanesulfonamide



5.A) N-(3-chloromethyl)benzoyloxymethyl-N-(2-phenoxy-4-nitrophenyl)methanesulfonamide (5A)

A solution of chloromethyl (3-chloromethyl)benzoate (1.5 g, 6.80 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (7 ml) was slowly added dropwise in a suspension of N-(2-phenoxy-4-nitrophenyl)methanesulfonamide sodium salt (2.25 g, 6.80 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (45 ml). The reaction was allowed to stand overnight under stirring at room temperature. The solvent was evaporated at reduced pressure, the residue was dissolved in methylene chloride (60 ml) and the solution thus obtained was washed with a 5% sodium bicarbonate solution and then with water. The organic phase was dried on sodium sulphate. The crude product thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column with n-hexane/ethyl ether 7/3 as eluent to give 0.830 g of product 5A.

5.B) N-[6-(2,4-difluorophenyl)thio]-2,3-dihydro-1-oxo-1-inden-5-yl]-N-[3-(nitrooxymethyl)benzoyloxymethyl]methanesulfonamide

To a solution of product 5A (0.8 g 1.63 mmol) in acetonitrile (20 ml) Silver nitrate was added (0.55 g, 0.32 mmol). The solution was heated at 80°C for 15 hours in absence of

light. The silver salts were filtered off and the solvent was evaporated under vacuum. The crude product thus obtained was purified by chromatography on a silica gel column with n-hexane/diethyl ether 8/2 to give 0.330 g of the desired product.

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 3,26 (3H,s); 5,98 (2H, s); 5,5 (2H, s); 6,98-8,01 (17H, m).

#### Example F1

Comparison of gastric tolerability and blood pressure effect of the compounds of the invention vs precursor compound.

The experiment was carried out according to the method described by M. N. Muscarà et al. Br. J. Pharmacol. 133, 1314, 2001, and employing groups of 10 rats weighing each 200-250 g.

The compounds, suspended in 1% carboxymethylcellulose, were administered orally for two weeks at a daily dose of 10 mg/kg body weight.

Hypertension was induced by addition of L-NAME (N-omega-nitro-L-arginine methylester) to the drinking water at a concentration of 400 mg/liter. At the end of the treatment, the blood pressure was determined by introduction of a cannula into femoral artery and measurement with polygraphic transducer, 16 hours after the last administration. The animals were then sacrificed and the eventual gastric damage was revealed.

The results show that the product object of the invention described in example 4, N-[4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]phenylsulphonyl]-4-nitrooxybutanamide, is well tolerated without no increase of the blood pressure. At contrary, the reference COX-2 inhibitor celecoxib causes a gastric damage into 80% of the treated animals and an increase of the blood pressure on an average of 15 mmHg.

## CLAIMS

1. A nitro-derivative of a ciclooxigenase-2 inhibitor that has to meet test 1 mentioned in the description, a salt or isomer thereof of general formula (I)



wherein

D = M-T and is the residue of a COX-2 inhibitor precursor compound, in which T = -SO<sub>2</sub>NH-, -SO<sub>2</sub>NR-, -(CO)-, -O-, -S-, -NH-, -NR<sup>A</sup>-, wherein R is alkyl with 1-10 carbon atoms, preferably methyl, R<sup>A</sup> is alkyl with from 1 to 10 carbon atoms,

with the proviso that precursor compound in which the free valence of T is saturated with group Z, so that D = M-TZ, wherein Z = H or OH, has to meet test 2 mentioned in the description,

Y<sub>A</sub> = -(B)<sub>b0</sub>-(C)<sub>c0</sub>-, wherein:

b0 e c0 are the integer 1 or 0, with the proviso that b0 and c0 can not be simultaneously 0,

B = -T<sub>B</sub>-X<sub>2</sub>-T<sub>BI</sub>- wherein:

T<sub>B</sub> = -(CO)-, -X-, where X = -O-, -S-, -NH-, -NR<sup>A</sup>-, and R<sup>A</sup> is as defined above,

T<sub>BI</sub> = (CO)<sub>tx</sub> or (X)<sub>tx</sub>, in which X is as defined above, tx and txx have the value 0 or 1, with the proviso that tx = 1 when txx = 0, tx = 0 when txx = 1,

X<sub>2</sub> is a bivalent radical so that the corresponding precursor B = -T<sub>B</sub>-X<sub>2</sub>-T<sub>BI</sub>-, wherein the free valences of T<sub>B</sub> and T<sub>BI</sub> are each saturated with OH, NH<sub>2</sub> or NHR<sup>A</sup> when T<sub>BI</sub> and/or T<sub>B</sub> = CO, or with H when T<sub>BI</sub> and/or T<sub>B</sub> = X, wherein X and R<sup>A</sup> are as defined above, is selected from the following compounds: ferulic acid, gallic acid, gentisic acid, citric acid, caffeic acid, dihydrocaffeic acid, p-coumaric acid, fumaric acid, dihydroxymaleic acid, 3,3'-thiodipropionic acid, edetic acid, lactic acid, glycolic acid, vanillic acid, maleic acid, L-carnosine, anserine, selenocysteine, selenomettionine, penicillamine, N-acetylpenicillamine, cysteine, N-acetylcysteine, glutathione; C is the bivalent radical -T<sub>C</sub>-Y-, wherein:

T<sub>C</sub> is -(CO)-, -CH<sub>2</sub>OC(O)- or X, where X is as defined above;

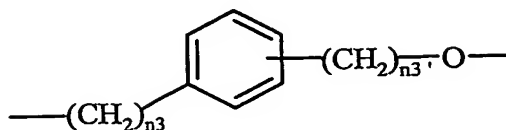
Y is a bivalent radical having the following meanings:

a) -R<sup>1</sup>O-, in which R<sup>1</sup> is:

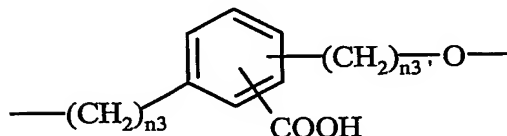
- straight or branched C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkylene, eventually containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen, sulphur, or one or more groups -O(CO)-, -NH(CO)-, -S(CO)-, eventually substituted **with one or more** of the following groups -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NHCOR<sup>2</sup>, in which R<sup>2</sup> is a straight or branched C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, preferably CH<sub>3</sub>;
- cycloalkylene containing from 5 to 7 carbon atoms into cycloalkylene ring, where one or more carbon atoms can be replaced by heteroatoms selected from nitrogen, oxygen

or sulphur, and the ring can be substituted with side chains  $R^2$ ,  $R^2$  being as defined above;

b)

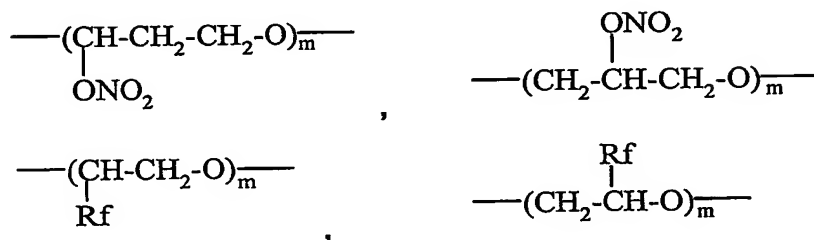


c)



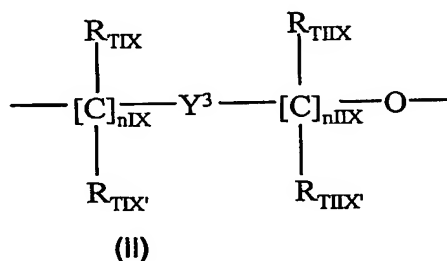
wherein  $n_3$  is an integer of from 0 to 20, and  $n_{3'}$  is an integer of from 1 to 20;

d)



wherein  $m$  is an integer of from 1 to 6, preferably from 1 to 4,  $R_f$  is an hydrogen atom or  $CH_3$

e)



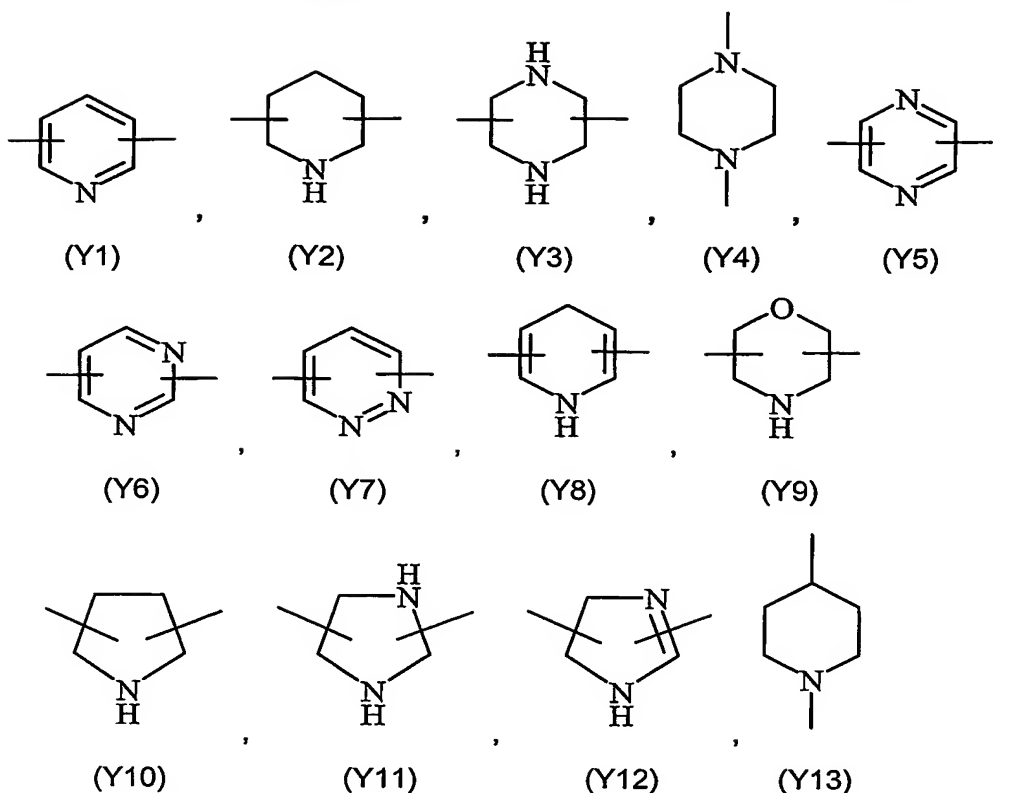
wherein:

$n_{IX}$  is an integer from 0 to 10;

$n_{IIX}$  is an integer from 1 to 10;

$R_{TIX}$ ,  $R_{TIX'}$ ,  $R_{TIIX}$ ,  $R_{TIIX'}$ , are the same or different, and are H or straight or branched  $C_1$ - $C_4$  alkyl; preferably  $R_{TIX}$ ,  $R_{TIX'}$ ,  $R_{TIIX}$ ,  $R_{TIIX'}$  are H;

$Y^3$  is a 5 or 6 member saturated, unsaturated or aromatic heterocyclic ring, containing one or more heteroatoms selected from nitrogen, oxygen, sulphur, and selected for example from



wherein preferably when  $T = -SO_2NR-$ ,  $b_0 = 0$  and  $c_0 = 1$  and  $T_C = -(CO)-$  or  $-CH_2O(CO)-$ , in particular  $T_C = -CH_2O(CO)-$ ;

when  $b_0 = 0$  and  $c_0 = 1$ ,  $T_C = -(CO)-$  when  $T = -SO_2NH-$ ,  $-SO_2NR-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-NR^A-$ , or  $T_C = X$ , in which  $X$  is as defined above, when  $T = -(CO)-$ ;

and when  $b_0 = 1$  and  $c_0 = 1$ ,  $T_B = -(CO)-$  when  $T = -SO_2NH-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NH-$ ,  $-NR^A-$ ,  $-SO_2NR-$  and  $T_C = -(CO)-$  q when  $t_x = 1$ , or  $T_C = X$  when  $t_x = 1$ .

2. A nitro-derivative of a ciclooxigenase-2 inhibitor of formula (I) according to claim 1, characterized in that the precursor compound is selected from the group consisting of 4-(5-methyl-3-phenylisoxazol-4-yl)benzenesulfonamide (Valdecocix), 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (Celecoxib), 4-(4-cyclohexyl-2-methyloxazol-5-yl)-2-fluorobenzenesulfonamide (Tilmaxocix), N-[6-[(2,4-difluorophenyl)thio]-2,3-dihydro-1-oxo-1H-inden-5-yl]-methanesulfonamide (L-745337), N-(4-nitro-2-phenoxyphenyl)methanesulfonanilide, N-(4-nitro-2-cyclohexyloxyphenyl)methanesulfonanilide, 2-[(2-chloro-6-fluorophenyl)amino]-5-methylbenzeneacetic acid (COX189).

3. A compound according to claim 1, that is N-(6-(2,4-Difluorophenyl)thio)-2,3-dihydro-1-oxo-1-inden-5-yl)-N-(4-nitrooxy)-butyroyloxymethyl)methanesulfonamide.

4. A compound according to claim 1, that is N-(6-(2,4-Difluorophenyl)thio)-2,3-dihydro-1-oxo-1-inden-5-yl)-N-(3-nitrooxy-methyl)benzoyloxymethyl)-methanesulfonamide.
5. A compound according to claim 1, that is (Z)-2-(4-Methylsulphonyl)phenyl)-3-phenyl-2-buten-1,4-diol-1-((4-nitrooxymetyl)-benzoate).
6. A compound according to claim 1, that is N-(4-(5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl)phenylsulfonyl)-4-nitrooxybutanamide.
7. A compound according to claim 1, that is N-(3-Nitrooxymethyl)benzoyloxymethyl-N-(2-phenoxy-4-nitrophenyl)methane-sulfonamide.
8. Use of a compound of general fomula I and/or a salt or isomer thereof according to claim 1, for preparing a drug that can be employed in the treatment or prophylaxis of inflammatory disorders, pain and fever.
9. Use according to claim 8, characterized in that the inflammatory disorders are selected from the group consisting of, but not limited to, arthritis, reumatoid arthritis, osteoarthritis, dismenhorrea, allergic rhinitis, sinusitis, chronic obstructive pulmonary diseases, dermatitis, psoriasis, cystic fibrosis, multiples sclerosis, vasculitis and organ transplant rejection.
10. Use of a compound of general formula I and/or a salt or isomer thereof according to claim 1, for preparing a drug that can be employed in the treatment or prophylaxis of cardiovascular diseases.
11. Use according to claim 10, characterized in that the cardiovascular diseases are selected from the group consisting of, but not limited to, atherosclerosis, restenosis, coronary artery disease, angina, diabetes mellitus, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, stroke and myocardic infarct.
12. Use of a compound of general formula I and/or a salt or isomer thereof according to claim 1, for preparing a drug that can be employed in the treatment or prophylaxis of gastrointestinal disorders.
13. Use according to claim 12, characterized in that the gastrointestinal disorders are selected from the group consisting of, but not limited to, inflammatory intestinal



disorders, Crohn's disease, gastritis, ulcerative colitis, peptic ulcer, haemorrhagic ulcer, gastric hyperacidity, dyspepsia, gastroparesis, Zollinger-Ellison's syndrome, bacterial infections, hypersecretory states associated with systemic mastocytosis or basophilic leukaemia and hyperhystaminemia.

14. Use of a compound of general formula I and/or a salt or isomer thereof according to claim 1, for preparing a drug that can be employed in the treatment or prophylaxis of tumors and Alzheimer's disease.

15. Use of a compound of general formula I and/or a salt or isomer thereof according to claim 1, for preparing a drug that can be employed for treating or preventing disorders resulting from elevated levels of COX-2.

16. Use according to claim 15, characterized in that the disorders resulting from elevated levels of COX-2 are selected from the group consisting of, but not limited to, angiogenesis, arthritis, asthma, bronchitis, menstrual cramps, tendinitis, bursitis, neoplasia, ophthalmic diseases, pulmonary inflammations, central nervous system disorders, allergic rhinitis, atherosclerosis, endothelial disorders, organs and tissues preservation, inhibition and/or prevention of platelets aggregation.

17. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a pharmaceutically effective amount of a compound of general formula I and/or a salt or isomer thereof according to claim 1.

18. A composition according to claim 17 in a suitable form for the oral, parenteral, rectal, topic and transdermic administration, by inhalation spray or aerosol or iontophoresis devices.

19. Liquid or solid pharmaceutical composition for oral, parenteral, rectal, topic and transdermic administration or inhalation in the form of tablets, capsules and pills eventually with enteric coating, powders, granules, gels, emulsions, solutions, suspensions, syrups, elixir, injectable forms, suppositories, in transdermal patches or liposomes, containing a compound of formula I according to claim 1 and/or a salt or isomer thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

Milan, 25 June 2002

NICOX S.A.